

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002529

International filing date: 10 February 2005 (10.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-282578
Filing date: 28 September 2004 (28.09.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 31 March 2005 (31.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

10. 2. 2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

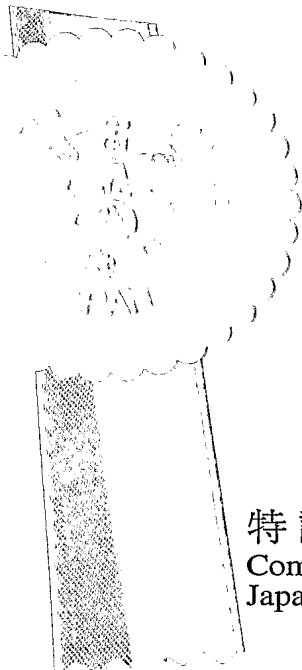
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 9 月 2 8 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 2 8 2 5 7 8
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 2 8 2 5 7 8]

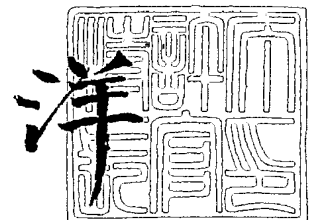
出 願 人
Applicant(s): 独立行政法人科学技術振興機構



特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

2 0 0 5 年 3 月 1 8 日

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 P04-170
【提出日】 平成16年 9月28日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07C 15/02
C07D521/00

【発明者】
【住所又は居所】 東京都文京区向丘 1 - 1 - 1 5 - 9 0 3
【氏名】 中村 正治

【発明者】
【住所又は居所】 東京都文京区本駒込 5 - 3 - 3 - 1 0 0 1
【氏名】 中村 栄一

【発明者】
【住所又は居所】 東京都江東区青海 2 丁目 7 9 番 東京国際交流館 C棟 8 0 8
【氏名】 松尾 敬子

【発明者】
【住所又は居所】 東京都北区田端 3 - 1 5 - 1 8 - 2 0 2
【氏名】 伊藤 慎庫

【特許出願人】
【識別番号】 503360115
【氏名又は名称】 独立行政法人科学技術振興機構

【代理人】
【識別番号】 100092783
【弁理士】
【氏名又は名称】 小林 浩
【電話番号】 03-3273-2611

【選任した代理人】
【識別番号】 100095360
【弁理士】
【氏名又は名称】 片山 英二

【選任した代理人】
【識別番号】 100093676
【弁理士】
【氏名又は名称】 小林 純子

【選任した代理人】
【識別番号】 100112726
【弁理士】
【氏名又は名称】 黒田 薫

【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2004- 33941
【出願日】 平成16年 2月10日
【整理番号】 P04-013

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 157061
【納付金額】 16,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0316698

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

下記式 (1) で示される芳香族化合物の製造方法であって、



[式中、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式 $-N(B)-$ で示される基 (式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基である。) で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、Aは、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。]

鉄触媒およびジアミン化合物存在下、下記式 (2) で示される化合物と、



[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

下記式 (3 a) で示される芳香族マグネシウム試薬と、



[式中、Aは上記の意味を有する。 Y^1 は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。]

を反応させることを特徴とする、芳香族化合物の製造方法。

【請求項 2】

鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることを特徴とする、請求項 1 に記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項 3】

ジアミン化合物が、2座配位子であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項 4】

Rが、置換基を有していてもよい第1級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第2級アルキル基であることを特徴とする、請求項 1～3 のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項 5】

Aが、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリール基であることを特徴とする、請求項 1～4 のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項 6】

下記式 (1) で示される芳香族化合物の製造方法であって、



[式中、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式 $-N(B)-$ で示される基 (式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基である。) で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、Aは、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。]

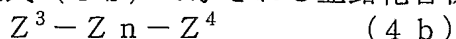
ジアミン化合物存在下、

下記式 (3 a) で示される芳香族マグネシウム試薬と、



[式中、Aは上記の意味を有する。 Y^1 は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。]

下記式 (4 b) で示される亜鉛化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、



[式中、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、臭素、ヨウ素、塩素、フッ素、又はトリフルオロメタンスルホニル基である。]

鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、



[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法。

【請求項7】

鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることを特徴とする、請求項6に記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項8】

ジアミン化合物が、2座配位子であることを特徴とする、請求項6又は7に記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項9】

Rが、置換基を有していてもよい第1級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第2級アルキル基であることを特徴とする、請求項6～8のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項10】

Aが、置換基を有していてもよいC₆～C₂₀アリール基であることを特徴とする、請求項6～9のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項11】

下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、



[式中、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、C₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式-N(B)-で示される基(式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよいC₁～C₁₀炭化水素基、又は置換基を有していてもよいC₁～C₁₀アルコキシカルボニル基である。)で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、Aは、置換基を有していてもよいC₆～C₂₀芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。]

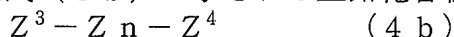
ジアミン化合物存在下、

下記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬と、



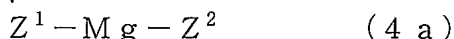
[式中、Aは上記の意味を有する。]

下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、



[式中、Z³およびZ⁴は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、臭素、ヨウ素、又は塩素である。]

次いで、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物を反応させ、反応混合物を得る工程と、



[式中、Z¹は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子であり、Z²は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。]

鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、



[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法。

【請求項12】

鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることを特徴とする、請求項11に記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項13】

ジアミン化合物が、2座配位子であることを特徴とする、請求項11又は12に記載の

芳香族化合物の製造方法。

【請求項 14】

R が、置換基を有していてもよい第 1 級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第 2 級アルキル基であることを特徴とする、請求項 11～13 のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項 15】

A が、置換基を有していてもよい C₆～C₂₀ アリール基であることを特徴とする、請求項 11～14 のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項 16】

下記式 (1) で示される芳香族化合物の製造方法であって、



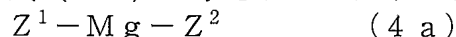
[式中、R は、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、C₃～C₁₀ 飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式 -N(B)- で示される基 (式中、B は水素原子、置換基を有していてもよい C₁～C₁₀ 炭化水素基、又は置換基を有していてもよい C₁～C₁₀ アルコキシカルボニル基である。) で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、A は、置換基を有していてもよい C₆～C₂₀ 芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。]

ジアミン化合物存在下、下記式 (3b) で示される芳香族亜鉛試薬と、

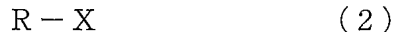


[式中、A は上記の意味を有する。Y² は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。]

下記式 (4a) で示されるマグネシウム化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、



[式中、Z¹ は、炭素アニオン配位子であり、Z² は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。]
鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式 (2) で示される化合物と、



[式中、R は上記の意味を有する。X は、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法。

【請求項 17】

鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることを特徴とする、請求項 16 に記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項 18】

ジアミン化合物が、2 座配位子であることを特徴とする、請求項 16 又は 17 に記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項 19】

R が、置換基を有していてもよい第 1 級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第 2 級アルキル基であることを特徴とする、請求項 16～18 のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

【請求項 20】

A が、置換基を有していてもよい C₆～C₂₀ アリール基であることを特徴とする、請求項 16～19 のいずれかに記載の芳香族化合物の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】芳香族化合物の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、芳香族化合物の製造方法に関し、より詳しくは、鉄触媒を用いたハロゲン化アルキル等の脂肪族有機化合物と、芳香族金属試薬の交差カップリング反応による芳香族化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アルキル化芳香族化合物、特に第2級アルキル基を芳香環上に有する一群の芳香族化合物は、医薬や農薬等の化成品中間体、液晶などの原料として有用であることが知られている。

【0003】

従来、第2級アルキル基を持つ芳香族化合物の位置選択的な製造方法として、ニッケル又はパラジウム触媒存在下で、アルキルグリニャール試薬とハロゲン化アリール又はアリールスルホン酸エステルとをカップリング反応させる方法が知られていた（非特許文献1：Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 158-163、非特許文献2：Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Hayashi, T. Organometallics, 2000, 19, 1567-1571、非特許文献3：Doherty, S.; Knight, J.; Robins, E. G.; Scanlan, T. H.; Champkin, P. A. Clegg, W. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5110-5111）。

【0004】

しかしながら、この方法によれば、複雑な構造を有するホスフィン配位子の添加が必須であり、かつ第2級アルキル基の構造によっては、第2級アルキル基から第1級アルキル基への異性化を伴い目的生成物を高収率で得ることが出来ないという問題があった。また、ニッケル触媒又はパラジウム触媒という毒性の高いあるいは高価な触媒が必要であるという問題があり、医薬や農薬といった毒性の高い試薬を避ける必要がある分野で大量合成への応用ができないという問題があった。

【0005】

また、ハロゲン化アルキルと芳香族有機金属試薬からアルキル基を有する芳香族化合物を製造する方法として、ジエン配位子存在下パラジウムを触媒としてアルキルスルホン酸エステルあるいはハロゲン化アルキルと芳香族グリニャール試薬を交差カップリングさせる方法（非特許文献4：Terao, J.; Naitoh, Y.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. Chem. Lett. 2003, 32, 890-901）や、ジエン配位子存在下銅やニッケルを触媒としてハロゲン化アルキルと芳香族グリニャール試薬を触媒的に交差カップリングする方法（非特許文献5：Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5646-5647）も知られている。

その他にも、トリシクロヘキシルホスフィンなどの嵩高いホスフィン配位子存在下、パラジウム触媒によるハロゲン化アルキルと芳香族亜鉛化合物、芳香族スズ化合物または芳香族ケイ素化合物との触媒的な交差カップリング反応（非特許文献6：Zhou, J.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12527-12530、非特許文献7：Tang, H.; Menzel, K.; Fu, G. C. Angew. Chem., Int. Ed. 2003, 42, 5079-5082、非特許文献8：Lee, J.-Y.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5616-5617.）も知られている。

【0006】

しかしながらこれらの方法によって第2級アルキル基を導入する場合、脱離反応などの副反応によりアルケンが生じ、目的生成物が低収率でしか生成しないため、第2級アルキル置換基を有する芳香族化合物の合成には適用できないという問題があった。

【0007】

また、2級ハロゲン化アルキルと芳香族有機金属化合物からアルキル基を有する芳香族化合物を製造する方法として、ニッケル触媒を用いた芳香族ホウ素化合物を、第2級ハロ

ゲン化アルキルと触媒的に交差カップリング反応させるという方法も知られている（非特許文献2：Zhou, J.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1340-1341）。この方法によれば、種々の第2級アルキル置換基を有する芳香族化合物が合成可能であるが、やはり毒性の高いニッケルを用いなければならない点などの問題点は解決されていない

【0008】

また、触媒として廉価であり且つ低毒性の鉄触媒を用いた方法として、芳香族ハロゲン化物あるいはアルケニルハロゲン化物等の不飽和有機ハロゲン化物あるいはアリルリン酸エステル等の求電子剤と、芳香族あるいはアルキルマグネシウム試薬、亜鉛試薬又はマンガニウム試薬とを交差カップリング反応させるという方法が知られている（非特許文献9：Furstner, A.; Leitner, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 609-612、非特許文献10：Furstner, A.; Leitner, A.; Mendez, M.; Krause, H.; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863、特許文献1：米国公開公報2003/0220498）。

【0009】

この方法で第2級アルキルグリニャール試薬と芳香族ハロゲン化物から第2級アルキル置換基を有する芳香族化合物を合成することは可能である。しかしながら、第2級アルキルグリニャール試薬調製時に、カルボニル基、シアノ基など多くの官能基が共存できないことに加えて、収率が50%～60%と低く、多種多様なアルキル化芳香族化合物の製造方法としては適さないという問題があった。またこの方法での反応条件下でハロゲン化アルキルと芳香族グリニャール試薬を用いた場合、脱離反応等の副反応によりオレフィンの生成が優先し、目的生成物は低収率でしか生成しないという問題があった。

【0010】

また、触媒量のN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)を配位子として有する鉄錯体触媒を用いて、ハロゲン化アルキルとグリニャール試薬とのカップリング反応を行う方法が知られている（非特許文献11：Martin, R.; Furstner, A.; Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 3955-3957.）。しかしながら、この方法によれば、ハロゲン化アルキルとして、塩化物、フッ化物を用いた場合には全く反応が進まないという問題があった。

【0011】

更に、ジアミン配位子を使わず、溶媒をテトラヒドロフラン(THF)からジエチルエーテルに変えた以外は上記と同様の方法でカップリング反応を行う方法も知られている（非特許文献12：Nagano, T.; Hayashi, T. Org. Lett. 2004, 6, 1297-1299.）。しかしながら、この方法においても、ハロゲン化アルキルとして、塩化物、フッ化物を用いた場合には全く反応が進まないという問題があった。のみならず、収率は一般に低く、実用的でないという問題もあった。

【0012】

このため、大量合成が可能であり、かつ安全性の高い方法で多種多様な芳香族化合物を高収率で得る方法が望まれていた。

【非特許文献1】 Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 158-163、

【非特許文献2】 Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Hayashi, T. Organometallics, 2000, 19, 1567-1571、

【非特許文献3】 Doherty, S.; Knight, J.; Robins, E. G.; Scanlan, T. H.; Champkin, P. A. Clegg, W. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5110-5111)

【非特許文献4】 Terao, J.; Naitoh, Y.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. Chem. Lett. 2003, 32, 890-901

【非特許文献5】 Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5646-5647

【非特許文献6】 Zhou, J.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12527-12530

【非特許文献7】 Tang, H.; Menzel, K.; Fu, G. C. Angew. Chem., Int. Ed. 2003, 42, 5079-5082

【非特許文献 8】 Lee, J.-Y.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5616-5617

【非特許文献 9】 Furstner, A.; Leitner, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 609-612

【非特許文献 10】 Furstner, A.; Leitner, A.; Mendez, M.; Krause, H.; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863

【非特許文献 11】 Martin, R.; Furstner, A.; Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 3955-3957

【非特許文献 12】 Nagano, T.; Hayashi, T. Org. Lett. 2004, 6, 1297-1299

【特許文献 1】 米国公開公報 2003/0220498

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、低毒性、廉価かつ入手容易な鉄触媒を使用し、多種多様なアルキル置換基を有する芳香族化合物の実践的な製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0014】

即ち、本発明の第 1 態様では、下記式 (1) で示される芳香族化合物の製造方法であって、



[式中、R は、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、 $C_3 \sim C_{10}$ 飽和環基若しくは不飽和環基であって、前記環は、酸素原子又は式 $-N(B)-$ で示される基 (式中、B は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 炭化水素基、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル基である。) で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよく、A は、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。] 鉄触媒およびジアミン化合物存在下、下記式 (2) で示される化合物と、



[式中、R は上記の意味を有する。X は、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

下記式 (3a) で示される芳香族マグネシウム試薬と、



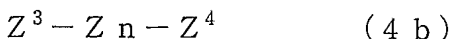
[式中、A は上記の意味を有する。 Y^1 は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。] を反応させることを特徴とする、芳香族化合物の製造方法が提供される。

【0015】

また、本発明の第 2 態様では、上記式 (1) で示される芳香族化合物の製造方法であって、ジアミン化合物存在下、下記式 (3a) で示される芳香族マグネシウム試薬と、



[式中、A は上記の意味を有する。 Y^1 は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。] 下記式 (4b) で示される亜鉛化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、



[式中、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、臭素、ヨウ素、塩素、フッ素、又はトリフルオロメタンスルホニル基である。] 鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式 (2) で示される化合物と、



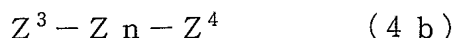
[式中、R は上記の意味を有する。X は、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。] を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法が提供される。

【0016】

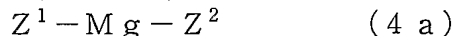
また、本発明の第 3 態様では、上記式 (1) で示される芳香族化合物の製造方法であって、ジアミン化合物存在下、下記式 (3c) で示される芳香族リチウム試薬と、



[式中、Aは上記の意味を有する。] 下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ



[式中、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、臭素、ヨウ素、又は塩素である。] 次いで、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物を反応させ、反応混合物を得る工程と、



[式中、 Z^1 は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子であり、 Z^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。]

鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、

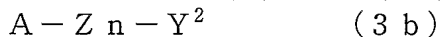


[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

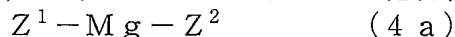
を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法が提供される。

【0017】

また、本発明の第4態様では、上記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法であって、ジアミン化合物存在下、下記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬と、



[式中、Aは上記の意味を有する。 Y^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。] 下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、



[式中、 Z^1 は、炭素アニオン配位子であり、 Z^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。] 鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物と、



[式中、Rは上記の意味を有する。Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルである。]

を反応させる工程とを含むことを特徴とする、芳香族化合物の製造方法が提供される。

【0018】

本発明の第1態様～第4態様において、鉄触媒が、鉄塩又は鉄錯体であることが好ましい。

また、本発明の第1態様～第4態様において、ジアミン化合物が、2座配位子であることが好ましい。

【0019】

また、本発明の第1態様～第4態様において、Rが、置換基を有していてもよい第1級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第2級アルキル基であることが好ましい。

また、本発明の第1態様～第4態様において、Aが、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ アリール基であることが好ましい。

【発明の効果】

【0020】

本発明によれば、多種多様な置換基を有する芳香族化合物を、低毒性の環境下で、経済的且つ高収率で製造することができる。このため、医薬や農薬といった毒性の高い試薬を避ける必要がある分野で所望の置換基を有する芳香族化合物を大量合成することができる。

また、官能基選択性が高いため、保護された糖類に複素芳香環を効率的に導入することが可能となり、例えば、C-アリールグリコシド類の合成にも応用することができる。

また、ポリ塩化ビニル等のポリマー中のハロゲン原子を所望の芳香族置換基に変換することができるため、ポリマー改質に応用することができる。

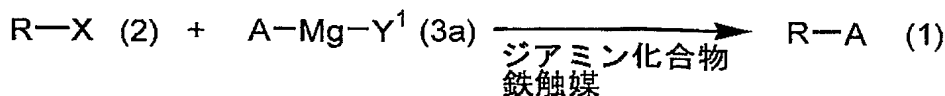
【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

本発明の第1態様では、鉄触媒およびジアミン化合物存在下、下記式(2)で示される

化合物と、下記式 (3a) で示される芳香族マグネシウム試薬とを反応させることを特徴とする、下記式 (1) で示される芳香族化合物の製造方法が提供される。

【化 1】



【0022】

本発明の第 1 態様では、下記式 (2) で示される化合物が用いられる。



【0023】

R は、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は、C₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基である。

「炭化水素基」としては、C₃₀程度までの比較的低分子量の炭化水素基でもよく、またそれ以上の高分子炭化水素基であってもよい。

また、前記環は、酸素原子又は式 -N(B)- で示される基 (式中、B は水素原子、置換基を有していてもよい C₁～C₁₀炭化水素基、又は置換基を有していてもよい C₁～C₁₀アルコキシカルボニル基である。) で中断されていてもよく、かつ、置換基を有していてもよい。

【0024】

置換基を有していてもよい高分子炭化水素としては、例えば、ポリ塩化ビニル等のポリマーから任意の 1 個のハロゲン原子を除いて形成される 1 価基などが挙げられる。

【0025】

置換基を有していてもよい低分子量の炭化水素基としては、例えば、C₂～C₃₀炭化水素基を挙げることができる。

【0026】

本発明の第 1 態様において、R で示される「C₂～C₃₀炭化水素基」の炭化水素基は、飽和若しくは不飽和の非環式であってもよいし、飽和若しくは不飽和の環式であってもよい。C₂～C₃₀炭化水素基が非環式の場合には、線状でもよいし、枝分かれでもよい。「C₂～C₃₀炭化水素基」には、C₂～C₃₀アルキル基、C₃～C₃₀アルケニル基、C₃～C₃₀アルキニル基、C₅～C₃₀アルキルジエニル基、C₇～C₃₀アリーラルキル基、C₃～C₃₀シクロアルキル基、C₃～C₃₀シクロアルケニル基、(C₃～C₁₅シクロアルキル) C₁～C₁₅アルキル基、縮合多環式基などが含まれる。

【0027】

本発明の第 1 態様において、R で示される「C₂～C₃₀アルキル基」は、C₂～C₁₅アルキル基であることが好ましく、C₄～C₁₂アルキル基であることが更に好ましい。アルキル基の例としては、制限するわけではないが、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ドデカニル等を挙げることができる。

【0028】

本発明の第 1 態様において、R で示される「C₃～C₃₀アルケニル基」は、C₃～C₁₅アルケニル基であることが好ましく、C₄～C₁₀アルケニル基であることが更に好ましい。アルケニル基の例としては、制限するわけではないが、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル等を挙げることができる。

【0029】

本発明の第 1 態様において、R で示される「C₃～C₃₀アルキニル基」は、C₃～C₁₅アルキニル基であることが好ましく、C₄～C₁₀アルキニル基であることが更に好ましい。アルキニル基の例としては、制限するわけではないが、3-ブチニル、4-ペンチニル等を挙げることができる。

【0030】

本発明の第1態様において、Rで示される「C₅～C₃₀アルキルジエニル基」は、C₅～C₁₅アルキルジエニル基であることが好ましく、C₆～C₁₀アルキルジエニル基であることが更に好ましい。アルキルジエニル基の例としては、制限するわけではないが、3, 5-ヘキサジエニル等を挙げることができる。

【0031】

本発明の第1態様において、Rで示される「C₇～C₃₀アリールアルキル基」は、C₇～C₁₂アリールアルキル基であることが好ましい。アリールアルキル基の例としては、制限するわけではないが、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等を挙げることができるが、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルであることが好ましい。

【0032】

本発明の第1態様において、Rで示される「C₃～C₃₀シクロアルキル基」は、C₃～C₁₀シクロアルキル基であることが好ましい。シクロアルキル基の例としては、制限するわけではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を挙げることができる。

【0033】

本発明の第1態様において、Rで示される「C₃～C₃₀シクロアルケニル基」は、C₃～C₁₀シクロアルケニル基であることが好ましい。シクロアルケニル基の例としては、制限するわけではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等を挙げることができる。

【0034】

本発明の第1態様において、Rで示される「縮合多環式基」は、縮合多環式から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。

【0035】

本発明の第1態様において、「C₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」としては、単環式基、縮合多環式基などが挙げられる。

「単環式基」としては、例えば、3～7員環から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基や、このような1価基-C₁～C₆アルキル基などが挙げられる。

「縮合多環式基」としては、例えば、縮合多環式から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基やこのような1価基-C₁～C₆アルキル基などが挙げられる。

本発明の第1態様において、「C₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」は、酸素原子又は式-N(B)-で示される基(式中、Bは水素原子、置換基を有していてもよいC₁～C₁₀炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)、又は置換基を有していてもよいC₁～C₁₀アルコキシカルボニル基である。)で中断されている5員～7員短環式基であることが好ましく、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルメチルであることがより好ましい。

【0036】

本発明の第1態様において、Rで示される「炭化水素基」、「C₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」、Rが「式-N(B)-で示される基で中断されるC₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」である場合に、Bで示される「C₁～C₁₀炭化水素基」及び「C₁～C₁₀アルコキシカルボニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、芳香族マグネシウム試薬と反応しないものを好ましく挙げることができる。例えば、置換基を有していてもよいC₁～C₁₀アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等)、C₂～C₁₀アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等)、

C₂~C₂₀アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、
C₂~C₂₀アルケニル-C₁~C₂₀アルキル-C₁~C₂₀アルコキシ（例、1-ビニル-1-メチルエトキシなど）、

保護された水酸基（-OB³：式中、B³は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC₁~C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、p-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチルtert-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、tert-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる）、

トリアルキルシリル基（-B⁴：式中、B⁴はC₁~C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）等の置換基を有していてもよいシリル基である。トリアルキルシリル基の例としては、トリメチルシリル、ジメチルtert-ブチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。）

アセタール基（-CB⁵（OB⁶）（OB⁷）：式中、B⁵は、水素原子又は置換基を有していてもよいC₁~C₆アルキル基、B⁶及びB⁷は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよいC₁~C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）であり、互いに架橋していてもよい。B⁶及びB⁷の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる）、

N-インドリル、

C₁~C₁₀アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、

C₆~C₁₀アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等）、

ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、

アミド基、又は

アミノ基などを挙げることができる。

また、芳香族マグネシウム試薬との反応性が若干あるため収率が低下するが、導入可能な置換基としては、

C₆~C₂₀アリール-C₁~C₂₀アルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニルなど）、

C₁~C₂₀アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ピバロイルオキシなど）、

エトキシカルボニル等を挙げることができる。

以上の置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0037】

本発明の第1態様において、「置換基を有していてもよい縮合多環式」の例としては、制限するわけではないが、コレスタン等のステロイド骨格を有するもの等を挙げることができる。

【0038】

本発明の第1態様において、Rは、置換基を有していてもよい第1級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第2級アルキル基であることが好ましい。

「置換基を有していてもよい第1級アルキル基」としては、3-N-インドリルプロピル、エトキシカルボニルペンチル、オクチル等を好ましく挙げることができる。

また、「置換基を有していてもよい第2級アルキル基」としては、sec-ブチル、シ

クロヘキシル、4-tert-ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、2-ノルボルニル等を好ましく挙げることができる。

【0039】

また、本発明の第1態様において、Rが取り得る「第1級アルキル基」、「第2級アルキル基」に導入される置換基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アルケニル基、アルキニル基、3-N-インドリル基、アルキルエーテル、シリルエーテル、3級アミノ基、2級アミド基又はアセタールを特に好ましく挙げることができる。

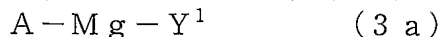
【0040】

上記式(2)中、Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステル($R'-S(O)_2-O-$)である。ハロゲン原子としては、臭素、ヨウ素又は塩素であることが好ましい。スルホン酸エステルは、p-トルエンスルホン酸エステルであることが好ましい。

本発明の第1態様において、Xは、ハロゲン原子であることが好ましく、ヨウ素、臭素、塩素であることがより好ましい。

【0041】

本発明の第1態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬が用いられる。



【0042】

上記式(3a)中、Aは、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{20}$ 芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基である。

本明細書において、「芳香族基」としては、単環式芳香族基、多環式芳香族基を挙げることができる。

【0043】

「単環式芳香族基」としては、例えば、ベンゼン環、5員又は6員芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。

【0044】

「5員又は6員芳香族複素環」としては、フラン、チオフェン、ピロール、ピラン、チオピラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾール、ピリミジン、1,3,5-トリアジン等を挙げることができる。

【0045】

「多環式芳香族基」としては、多環式芳香族炭化水素、多環式複素芳香環から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。

【0046】

「多環式芳香族炭化水素」としては、ビフェニル、トリフェニル、ナフタレン、インデン、アントラセン、フェナントレン等を挙げることができる。

【0047】

「多環式複素芳香環」としては、インドール、キノリン、プリン等を挙げることができる。

【0048】

また、本明細書において、「複素芳香族基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上を含む5~7員芳香族複素環などから任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。

【0049】

「複素芳香族基」としては、2-,3-または4-ピリジルなどのピリジル、2-ベンゾフラニルまたは3-ベンゾフラニルなどのベンゾフラニル、2-インドリル、3-インドリルなどのインドリル、ピリミジル基などが挙げられる。

【0050】

本発明の第1態様において、Aで示される「 $C_6 \sim C_{20}$ 芳香族基」、「複素芳香族基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、芳香族マグネシウム試薬と

反応しないものを好ましく挙げることができる。例えば、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等）、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等）、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、保護された水酸基（ $-OB^3$ ：式中、 B^3 は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル*t*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*t*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる）、アセタール基（ $-CB^5(OB^6)(OB^7)$ ：式中、 B^5 は、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）であり、互いに架橋していてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる）、*N*-インドリル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、又は、アミノ基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてよく、例えば、1個～4個導入されていてよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっていてよい。

更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な2以上の位置に環状に導入されていてよく、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基などを挙げることができる。

【0051】

本発明の第1態様において、Aは、置換基を有していてもよいフェニル基であることが好ましく、フェニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-(メチレンジオキシ)フェニルであることがより好ましい。

【0052】

上記式(3a)中、 Y^1 は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。

本明細書において、「炭素アニオン配位子」としては、置換基を有してもよいフェニル基、プロピニル基($CH_3C \equiv C-$)、フェニルエチニル基($PhC \equiv C-$)、トリメチルシリルメチル基(Me_3SiCH_2-)等を挙げることができる。

【0053】

本発明の第1態様において、 Y^1 が「フェニル基」の場合は、置換基が導入されていてよい。この置換基としては、例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等）、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてよく、例えば、1個～4個導入されていてよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっていてよい。

更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な2以上の位置に環状に導入されていてよく

く、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基などを挙げることができる。

本発明の第1態様において、 Y^1 は、臭素であることが好ましい。

【0054】

本発明の第1態様において、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.1モル当量～2モル当量である。

【0055】

本発明の第1態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、廉価で且つ低毒性である鉄触媒が用いられる。

本発明の第1態様で用いられる鉄触媒は、鉄塩であってもよく、鉄錯体であってもよい。

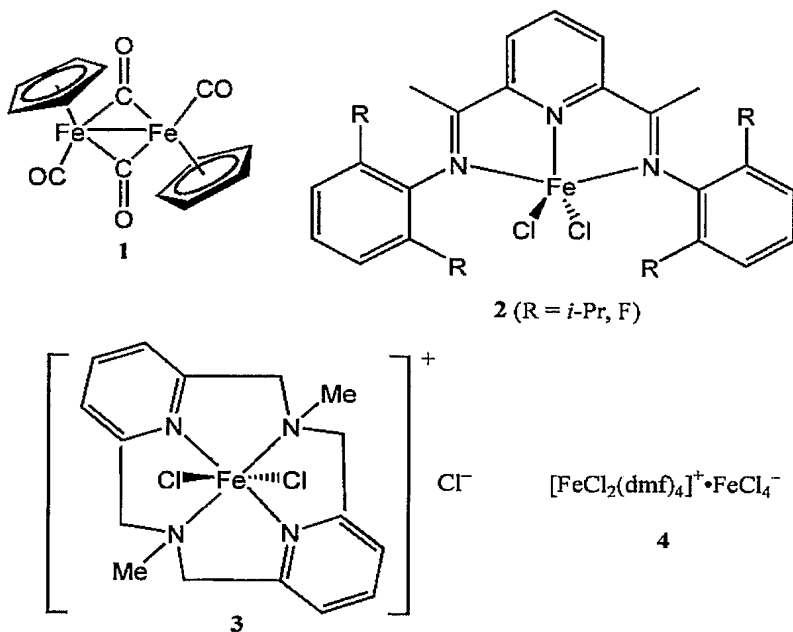
【0056】

鉄触媒が鉄塩である場合には、例えば、鉄についての塩酸、硫酸等の無機酸の塩を用いることができる。たとえば、ハロゲン化鉄(III)が好ましく、特に、 $FeCl_3$ のような鉄塩(II)が好ましく用いられる。

【0057】

鉄触媒が鉄錯体である場合には、配位子としては、カルボニル、ハロゲン原子、シッフ塩基、ポリアミン、ジメチルホルムアミド等が好ましく用いられる。中心金属は、4～6配位であることが好ましい。具体的には、一価のカルボニル錯体 $[FeCp(CO)_2]_2$ (下記式1)、2価の中性シッフ塩基錯体(下記式2)、3価のカチオン性テトラミン錯体(下記式3)、3価のジメチルホルムアミド錯体(下記式4)といった鉄錯体を好ましく用いることができる。

【化2】



【0058】

本発明の第1態様において、鉄触媒は、鉄塩であることが好ましく、 $FeCl_3$ であることがより好ましい。

【0059】

本発明の第1態様において、鉄触媒の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.001モル～0.5モルであり、好ましくは0.01モル～0.1モルであり、更に好ましくは0.03モル～0.07モルである。

【0060】

本発明の第1態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、ジアミン化合物が用いられる。

本発明の第1態様においてジアミン化合物を用いることにより、副反応による副生成物の発生を極力抑えることができ、目的生成物を高収率で得ることが可能となる。

【0061】

ジアミン化合物は、2座配位子であることが好ましく、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)等の置換基を有していてもよいエチレンジアミンを更に好ましく挙げることができる。

【0062】

本発明の第1態様において、ジアミン化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.5モル～10モルであり、好ましくは1モル～3モルであり、更に好ましくは1モル～2モルである。

【0063】

本発明の第1態様において、典型的には、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と上記ジアミン化合物とを、上記式(2)で示される化合物と上記鉄触媒とを有する溶液に添加して攪拌する。あるいは、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬を、上記式(2)で示される化合物と上記鉄触媒と上記ジアミン化合物とを有する溶液に添加して攪拌する。

いずれの場合も、収率を高める観点から、添加はゆっくりと滴下することによって行うことが好ましい。滴下の速度は、反応のスケールにもよるが、例えば、上記式(2)で示される化合物の量が50 mmol程度の場合には、芳香族マグネシウム試薬(3a)の溶液を1 mmol/分程度の速度で加えるが好ましく、上記式(2)で示される化合物の量が1 mmol程度の場合には、芳香族マグネシウム試薬(3a)で示される化合物の溶液を0.06mmol/分程度が好ましい。

【0064】

本発明の第1態様において、反応は、好ましくは-10℃～50℃の温度範囲で行われ、特に好ましくは0℃～30℃の温度範囲で行われる。圧力は、常圧であることが好ましい。

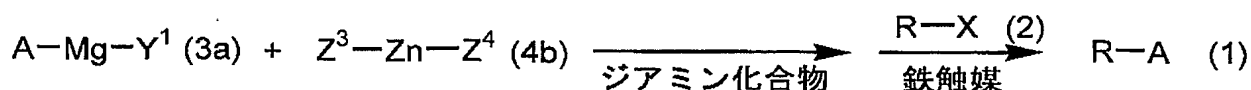
【0065】

本発明の第1態様において、溶媒としては、上記式(2)で示される化合物を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、脂肪族又は芳香族の有機溶媒が用いられる。例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン等の芳香族炭化水素が用いられる。

【0066】

本発明の第2態様では、ジアミン化合物存在下、下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と、下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物とを反応させる工程とを含むことを特徴とする、下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法が提供される。

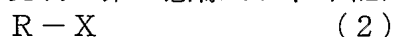
【化3】



[上記式中、R、X、Y¹及びAは上記の意味を有する。]

【0067】

本発明の第2態様では、下記式(2)で示される化合物が用いられる。



上記式中、R、Xについての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

【0068】

本発明の第2態様において、Rで示される「炭化水素基」、「C₃~C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」、Rが「式-N(B)-」で示される基で中断されるC₃~C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基である場合に、Bで示される「C₁~C₁₀炭化水素基」及び「C₁~C₁₀アルコキシカルボニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と、上記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させて得られる有機亜鉛試薬と反応しないものを好ましく挙げることができる。例えば、

置換基を有していてもよいC₁~C₁₀アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等)、

C₂~C₁₀アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等)、

C₂~C₂₀アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等)、

C₂~C₂₀アルケニル-C₁~C₂₀アルキル-C₁~C₂₀アルコキシ(例、1-ビニル-1-メチルエトキシなど)、

C₆~C₂₀アリール-C₁~C₂₀アルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)、

C₁~C₂₀アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ピバロイルオキシなど)、

保護された水酸基(-OB³:式中、B³は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、p-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチルtert-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、tert-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる)、

トリアルキルシリル基(-B⁴:式中、B⁴はC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。トリアルキルシリル基の例としては、トリメチルシリル、ジメチルtert-ブチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。)、

アセタール基(-CB⁵(OB⁶)(OB⁷):式中、B⁵は、水素原子又は置換基を有していてもよいC₁~C₆アルキル基、B⁶及びB⁷は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよいC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)であり、互いに架橋していてもよい。B⁶及びB⁷の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる)、

N-インドリル、

C₁~C₁₀アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、

C₆~C₁₀アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等)、

ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、

アミド基、又は

アミノ基などを挙げることができる。

また、芳香族マグネシウム試薬との反応性があるものの、有機亜鉛試薬を経由することで導入可能となった置換基としては、

エステル基(-COOB²:式中、B²はC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、

ヘキシル、フェニル等)である。エステル基の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボニル(例、ピバロイルなど)、または、ニトリル基($-CN$)、等を挙げることができる。

以上の置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっているともよい。

【0069】

本発明の第2態様において、Rは、置換基を有していてもよい第1級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第2級アルキル基であることが好ましい。

「置換基を有していてもよい第1級アルキル基」としては、3-N-インドリルプロピル、エトキシカルボニルペンチル、オクチル等を好ましく挙げることができる。

また、「置換基を有していてもよい第2級アルキル基」としては、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、4-*t*-ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、2-ノルボルニル等を好ましく挙げることができる。

【0070】

また、本発明の第2態様において、Rが取り得る「第1級アルキル基」、「第2級アルキル基」に導入される置換基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、シアノ基、アルケニル基、アルキニル基、3-N-インドリル基、アルキルエーテル、シリルエーテル、3級アミノ基、2級アミド基、又はアセタールを特に好ましく挙げることができる。

【0071】

本発明の第2態様において、Xは、ハロゲン原子であることが好ましく、ヨウ素、臭素であることがより好ましい。もっとも、若干収率は落ちるがXを塩素とすることも可能である。

【0072】

本発明の第2態様では、下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬が用いられる。



上記式中、A、 Y^1 についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

【0073】

本発明の第2態様において、Aで示される「 $C_6 \sim C_{20}$ 芳香族基」、「複素芳香族基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、芳香族マグネシウム試薬と反応しないものを好ましく挙げることができる。例えば、

置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等)、

$C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等)、

$C_2 \sim C_{20}$ アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等)、

保護された水酸基($-OB^3$:式中、 B^3 は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、*p*-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチル*t*-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、*t*-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる)、

アセタール基($-CB^5(OB^6)(OB^7)$:式中、 B^5 は、水素原子又は置換基を有して

いてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）であり、互いに架橋していてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる）、

N-インドリル、

$C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、

$C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等）、

ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、又は、

アミノ基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個～4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な2以上の位置に環状に導入されていてもよく、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基などを挙げることができる。

【0074】

本発明の第2態様において、Aは、置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基であることが好ましく、フェニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-(メチレンジオキシ)フェニルであることがより好ましい。

【0075】

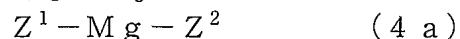
本発明の第2態様において、 Y^1 は、ヨウ素、臭素、塩素であることが好ましい。

【0076】

本発明の第2態様において、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは2モル当量～4モル当量であり、約3モル当量であることが最も好ましい。

【0077】

本発明の第2態様において、任意に、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物を用いてもよい。

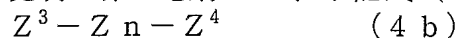


[式中、 Z^1 は、炭素アニオン配位子であり、 Z^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。]

この場合は、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬の量は、上記式(4a)で示されるマグネシウム化合物との合計量が、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.5モル当量～2.5モル当量であり、2モル当量であることが最も好ましい。

【0078】

本発明の第2態様では、下記式(4b)で示される亜鉛化合物が用いられる。



【0079】

Z^3 および Z^4 は、それぞれ、互いに独立し、同一または異なって、臭素、ヨウ素、塩素、フッ素、又はトリフルオロメタンスルホニル基である。

本発明の第2態様において、 Z^3 および Z^4 は、臭素、塩素であることが好ましく、塩素であることがさらに好ましい。

【0080】

本発明の第2態様では、上記式(4b)で示される亜鉛化合物を用いるため、当該亜鉛化合物と上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬とが反応して得られる有機亜鉛試薬において、亜鉛上の置換基Aの求核性および塩基性がともに低いことから、置換基Rを室温でグリニャール試薬と反応するような官能基（例えば、エステル基、シアノ基、アルキルカルボニル基など）を有する置換基とすることが可能となる。もっとも、本発明

の第1態様においても、置換基Rをエトキシカルボニル基を有する置換基とすることは可能であるが、収率がやや低く、副反応を起こしやすい。これに対し、本発明の第2態様では副反応が起こりにくく、収率も格段に向上する。置換基Rを以上のような置換基とすることができることは、複雑な構造を有する医薬品中間体合成の短段階合成による生産効率向上の点で好ましい。

【0081】

また、本発明の第1態様では、反応に際して、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬とジアミン化合物とを、上記式(2)で示される化合物と鉄触媒とを有する溶液に時間をかけて滴下する、あるいは、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬を、上記式(2)で示される化合物と鉄触媒とジアミン化合物とを有する溶液に時間をかけて滴下する必要があった。これに対し、本発明の第2態様では、上記式(4b)で示される亜鉛化合物を用いるため、添加をするに際して時間をかけて滴下する必要がなく、反応操作が簡便になる。

【0082】

本発明の第2態様において、上記式(4b)で示される亜鉛化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.1モル当量～2モル当量であり、約1.5モル当量であることが最も好ましい。

【0083】

本発明の第2態様では、鉄触媒が用いられる。鉄触媒についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第2態様で用いられる鉄触媒は、ハロゲン化鉄(III)が好ましく、特に、 FeCl_3 のような鉄塩(III)が好ましく用いられる。

【0084】

本発明の第2態様において、鉄触媒の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.001モル～0.5モルであり、好ましくは0.01モル～0.1モルであり、更に好ましくは0.03モル～0.07モルである。

【0085】

本発明の第2態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、ジアミン化合物が用いられる。ジアミン化合物についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第2態様において、ジアミン化合物は、2座配位子であることが好ましく、N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)等の置換基を有していてもよいエチレンジアミンを更に好ましく挙げることができる。

【0086】

本発明の第2態様において、ジアミン化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.5モル～10モルであり、好ましくは1モル～3モルであり、更に好ましくは1モル～2モルである。

【0087】

本発明の第2態様において、典型的には、上記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬と上記式(4b)で示される亜鉛化合物と上記ジアミン化合物とを有する溶液に、上記式(2)で示される化合物と上記鉄触媒とを添加して攪拌する。

本発明の第2態様において、上記式(4b)で示される亜鉛化合物と上記ジアミン化合物とを別々に使用する代わりに、これらの錯体を使用することもできる。

【0088】

本発明の第2態様において、反応は、好ましくは0℃～100℃の温度範囲で行われ、特に好ましくは40℃～60℃の温度範囲で行われる。圧力は、常圧であることが好ましい。

【0089】

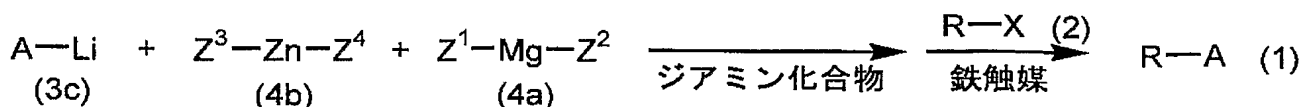
本発明の第2態様において、溶媒としては、上記式(2)で示される化合物を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、脂肪族又は芳香族の有機溶媒が用いられる。例え

ば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン等の芳香族炭化水素が用いられる。

【0090】

本発明の第3態様では、ジアミン化合物存在下、下記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬と、下記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、次いで、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物を反応させ、反応混合物を得る工程と、鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物とを反応させる工程とを含むことを特徴とする、下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法が提供される。

【化4】



[上記式中、R、X、Z³、Z⁴及びAは上記の意味を有する。]

【0091】

本発明の第3態様では、下記式(2)で示される化合物が用いられる。



上記式中、R、Xについての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

【0092】

本発明の第3態様において、Rで示される「炭化水素基」、「C₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」、Rが「式-N(B)-で示される基で中断されるC₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」である場合に、Bで示される「C₁～C₁₀炭化水素基」及び「C₁～C₁₀アルコキシカルボニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、上記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬と、上記式(4b)で示される亜鉛化合物とを反応させ、次いで、上記式(4a)で示されるマグネシウム試薬を反応させて得られる有機亜鉛試薬と反応しないものを好ましく挙げることができる。例えば、置換基を有していてもよいC₁～C₁₀アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等)、

C₂～C₁₀アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等)、

C₂～C₂₀アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等)、

C₂～C₂₀アルケニル-C₁～C₂₀アルキル-C₁～C₂₀アルコキシ(例、1-ビニル-1-メチルエトキシなど)、

C₆～C₂₀アリール-C₁～C₂₀アルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)、

C₁～C₂₀アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ピバロイルオキシなど)、

保護された水酸基(-OB³:式中、B³は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC₁～C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、p-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチルtert-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、tert-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる)、

トリアルキルシリル基(-B⁴:式中、B⁴はC₁～C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。トリアルキルシリル基の例としては、トリメチルシリル、ジメチルtert-ブチルシリル、トリエチルシ

リル、*t*-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。)、
アセタール基 ($-CB^5(OB^6)(OB^7)$: 式中、 B^5 は、水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 B^6 及び B^7 は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) であり、互いに架橋していてもよい。 B^6 及び B^7 の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる)、

N-インドリル、

$C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、

$C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基 (例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等)、

ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、

アミド基、又は

アミノ基などを挙げることができる。

また、芳香族リチウム試薬との反応性があるものの、有機亜鉛試薬を経由することで導入可能となった置換基としては、

エステル基 ($-COOB^2$: 式中、 B^2 は $C_1 \sim C_6$ 炭化水素基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等) である。エステル基の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、

$C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボニル (例、ピバロイルなど)、または、

ニトリル基 ($-CN$)、

等を挙げることができる。

以上の置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0093】

本発明の第3態様において、Rは、置換基を有していてもよい第1級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第2級アルキル基であることが好ましい。

「置換基を有していてもよい第1級アルキル基」としては、3-N-インドリルプロピル、エトキシカルボニルペンチル、オクチル等を好ましく挙げることができる。

また、「置換基を有していてもよい第2級アルキル基」としては、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、4-*t*-ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、2-ノルボルニル等を好ましく挙げることができる。

【0094】

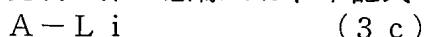
また、本発明の第3態様において、Rが取り得る「第1級アルキル基」、「第2級アルキル基」に導入される置換基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、シアノ基、アルケニル基、アルキニル基、3-N-インドリル基、アルキルエーテル、シリルエーテル、又はアセタールを特に好ましく挙げることができる。

【0095】

本発明の第3態様において、Xは、ハロゲン原子であることが好ましく、ヨウ素、臭素であることがより好ましい。もっとも、若干収率は落ちるがXを塩素とすることも可能である。

【0096】

本発明の第3態様では、下記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬が用いられる。



上記式中、Aについての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

【0097】

本発明の第3態様において、Aで示される「C₆~C₂₀芳香族基」、「複素芳香族基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、芳香族リチウム試薬と反応しないものを好ましく挙げることができる。例えば、置換基を有していてもよいC₁~C₁₀アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等）、C₂~C₁₀アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等）、C₂~C₂₀アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、保護された水酸基（-OB³：式中、B³は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC₁~C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、p-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチルtert-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、tert-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる）、アセタール基（-CB⁵(OB⁶)(OB⁷)：式中、B⁵は、水素原子又は置換基を有していてもよいC₁~C₆アルキル基、B⁶及びB⁷は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよいC₁~C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）であり、互いに架橋していてもよい。B⁶及びB⁷の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる）、N-インドリル、C₁~C₁₀アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、C₆~C₁₀アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、又は、アミノ基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

なお、置換基Aにハロゲン原子を導入する際には、ベンザイン類の生成による副反応を防ぐため、-78℃以下という低温で、芳香族リチウム試薬を調製する操作が必要になり、また、このような芳香族リチウム試薬を使用する場合には、低温下で亜鉛化合物と混合し、有機亜鉛試薬を調製するといった操作が必要になる。

更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な2以上の位置に環状に導入されていてもよく、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基などを挙げることができる。

【0098】

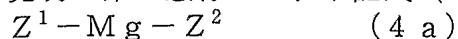
本発明の第3態様において、Aは、置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基などの芳香族基、または、ピリジル基、ベンゾフリル基等の複素芳香族基であることが好ましく、フェニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-(メチレンジオキシ)フェニル、2-ピリジルであることがより好ましい。

【0099】

本発明の第3態様において、上記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.1モル当量~3モル当量であり、約2モル当量であることが最も好ましい。

【0100】

本発明の第3態様では、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物が用いられる。



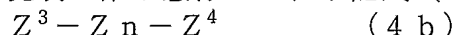
【0101】

Z^1 は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子であり、 Z^2 は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。

本発明の第3態様において、 Z^1 がトリメチルシリルメチル基であり、 Z^2 が臭素、塩素であることが好ましく、 Z^1 がトリメチルシリルメチル基であり、 Z^2 が塩素であることがさらに好ましい。

【0102】

本発明の第3態様では、下記式(4b)で示される亜鉛化合物が用いられる。



上記式中、 Z^3 および Z^4 についての説明は、本発明の第2態様において説明したのと同様である。

本発明の第3態様において、 Z^3 および Z^4 は、臭素、塩素であることが好ましく、塩素であることがさらに好ましい。

【0103】

本発明の第3態様では、上記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬及び上記式(4b)で示される亜鉛化合物を用いるため、両者から生成する有機亜鉛試薬の求核性および塩基性が低いという理由から、置換基Rを室温で芳香族リチウム試薬と反応するような官能基(例えば、エステル基、シアノ基、アルキルカルボニル基など)を有する置換基とすることが可能となる。もっとも、本発明の第1態様においても、置換基Rをエトキシカルボニル基を有する置換基とすることは可能であるが、収率がやや低く、副反応を起こしやすい。これに対し、本発明の第3態様では、本発明の第2態様の場合と同様に、副反応が起こりにくく、収率も格段に向上する。

また、芳香族リチウム試薬(3c)はさまざまな複素環化合物から調製することが可能になることから、多様な芳香環Aをカップリング反応で導入できるようになる。置換基Rおよび置換基Aをこのような置換基とすることができるとは、より複雑な構造を有する医薬品中間体、有機発光材料などの短段階合成によるプロセス効率化の点で好ましい。

【0104】

本発明の第3態様において、上記式(4a)で示されるマグネシウム化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.1モル当量～2モル当量であり、約1.5モル当量であることが最も好ましい。

【0105】

本発明の第3態様において、上記式(4b)で示される亜鉛化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.1モル当量～2モル当量であり、約1.5モル当量であることが最も好ましい。

【0106】

本発明の第3態様において、芳香族リチウム試薬(3c)と亜鉛化合物(4b)とをモル比2:1で混合することによって有機亜鉛試薬 $[A_2Z_n]$ を生じさせる場合には、マグネシウム化合物(4a)は無機塩であってもよく(例えば、 Z^1 および Z^2 がともに臭素)、また、使用量は亜鉛に対して1モル当量以下であってもよく、0.1モル当量まで減らすことも可能である。

また、本発明の第3態様において、芳香族リチウム試薬(3c)と亜鉛化合物(4b)とをモル比1:1で混合することによって有機亜鉛試薬 $[A-Z_n-Z^3]$ あるいは $A-Z_n-Z^4$ を生じさせる場合には、マグネシウム化合物(4a)は、 Z^1 がトリメチルシリルメチル基であり、かつ亜鉛にたいして約1モル当量使用する必要がある。

【0107】

本発明の第3態様では、鉄触媒が用いられる。鉄触媒についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第3態様で用いられる鉄触媒は、ハロゲン化鉄(III)が好ましく、特に、 $FeCl_3$ のような鉄塩(III)が好ましく用いられる。

【0108】

本発明の第3態様において、鉄触媒の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.001モル～0.5モルであり、好ましくは0.01モル～0.1モルであり、更に好ましくは0.03モル～0.07モルである。

【0109】

本発明の第3態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、ジアミン化合物が用いられる。ジアミン化合物についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第3態様において、ジアミン化合物は、2座配位子であることが好ましく、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)等の置換基を有していてもよいエチレンジアミンを更に好ましく挙げることができる。

【0110】

本発明の第3態様において、ジアミン化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.5モル～10モルであり、好ましくは1モル～3モルであり、更に好ましくは1モル～2モルである。

【0111】

本発明の第3態様において、典型的には、上記式(3c)で示される芳香族リチウム試薬と上記式(4b)で示されるマグネシウム化合物と上記式(4b)で示される亜鉛化合物と上記ジアミン化合物との溶液に、上記式(2)で示される化合物と上記鉄触媒とを添加して攪拌する。

本発明の第3態様において、上記式(4b)で示される亜鉛化合物と上記ジアミン化合物とを別々に使用する代わりに、これらの錯体を使用することもできる。

【0112】

本発明の第3態様において、反応は、好ましくは0℃～100℃の温度範囲で行われ、特に好ましくは40℃～60℃の温度範囲で行われる。圧力は、常圧であることが好ましい。

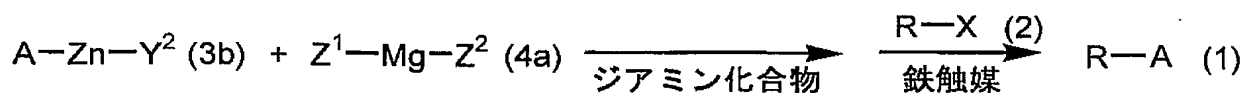
【0113】

本発明の第3態様において、溶媒としては、上記式(2)で示される化合物を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、脂肪族又は芳香族の有機溶媒が用いられる。例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン等の芳香族炭化水素が用いられる。また、芳香族リチウム試薬由来のヘキサンなどの炭化水素が混合してもよい。

【0114】

本発明の第4態様では、ジアミン化合物存在下、下記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬と、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物とを反応させ、反応混合物を得る工程と、鉄触媒存在下、前記反応混合物と、下記式(2)で示される化合物とを反応させる工程とを含むことを特徴とする、下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法が提供される。

【化5】



[上記式中、R、X、Z¹、Z²及びAは上記の意味を有する。]

【0115】

本発明の第4態様では、下記式(2)で示される化合物が用いられる。



上記式中、R、Xについての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

【0116】

本発明の第4態様において、Rで示される「炭化水素基」、「C₃～C₁₀飽和環基若し

くは不飽和環基」、Rが「式-N(B)-で示される基で中断されるC₃~C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基」である場合に、Bで示される「C₁~C₁₀炭化水素基」及び「C₁~C₁₀アルコキシカルボニル基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、上記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬と、上記式(4a)で示されるマグネシウム化合物とを反応させて得られる有機亜鉛試薬と反応しないものを好ましく挙げることができる。例えば、

置換基を有していてもよいC₁~C₁₀アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等)、

C₂~C₁₀アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等)、

C₂~C₂₀アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等)、

エステル基(-COOB²:式中、B²はC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)である。エステル基の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、

C₁~C₂₀アルキルカルボニル(例、ピバロイルなど)、または、ニトリル基(-CN)

C₂~C₂₀アルケニル-C₁~C₂₀アルキル-C₁~C₂₀アルコキシ(例、1-ビニル-1-メチルエトキシなど)、

C₆~C₂₀アリール-C₁~C₂₀アルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)、

C₁~C₂₀アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ピバロイルオキシなど)、

保護された水酸基(-OB³:式中、B³は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、p-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチルt-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、t-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる)、

トリアルキルシリル基(-B⁴:式中、B⁴はC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)等の置換基を有していてもよいシリル基である。トリアルキルシリル基の例としては、トリメチルシリル、ジメチルt-ブチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。)、

アセタール基(-CB⁵(OB⁶)(OB⁷):式中、B⁵は、水素原子又は置換基を有していてもよいC₁~C₆アルキル基、B⁶及びB⁷は、それぞれ互いに独立し、同一または異なって、置換基を有していてもよいC₁~C₆炭化水素基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等)であり、互いに架橋していてもよい。B⁶及びB⁷の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる)、

N-インドリル、

C₁~C₁₀アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、

C₆~C₁₀アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ピフェニルオキシ等)、

ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、

アミド基、又は

アミノ基などを挙げることができる。

以上の置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個～4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0117】

本発明の第4態様において、Rは、置換基を有していてもよい第1級アルキル基、又は、置換基を有していてもよい第2級アルキル基であることが好ましい。

「置換基を有していてもよい第1級アルキル基」としては、3-N-インドリルプロピル、エトキシカルボニルペンチル、オクチル等を好ましく挙げることができる。

また、「置換基を有していてもよい第2級アルキル基」としては、sec-ブチル、シクロヘキシル、4-tert-ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、2-ノルボルニル等を好ましく挙げることができる。

【0118】

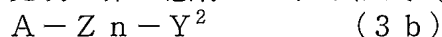
また、本発明の第4態様において、Rが取り得る「第1級アルキル基」、「第2級アルキル基」に導入される置換基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、シアノ基、アルケニル基、アルキニル基、3-N-インドリル基、アルキルエーテル、シリルエーテル、又はアセタールを特に好ましく挙げることができる。

【0119】

本発明の第4態様において、Xは、ハロゲン原子であることが好ましく、ヨウ素又は臭素であることがより好ましい。もっとも、若干収率は落ちるがXを塩素とすることも可能である。

【0120】

本発明の第4態様では、下記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬が用いられる。



上記式中、Aについての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

【0121】

本発明の第4態様において、Aで示される「C₆～C₂₀芳香族基」、「複素芳香族基」には、置換基が導入されていてもよい。この置換基としては、例えば、置換基を有していてもよいC₁～C₁₀アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル等）、C₂～C₁₀アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチルアリル、2-ブテニル等）、C₂～C₂₀アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等）、エステル基（-COOB²：式中、B²はC₁～C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）である。エステル基の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる）、ニトリル基（-CN）、C₁～C₂₀アルキルカルボニル（例、ピバロイルなど）、保護された水酸基（-OB³：式中、B³は、アルキル基、アリールアルキル基、エーテル置換基を有するアリールアルキル基、エーテル置換基を有するアルキル基、又はC₁～C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）等の置換基を有していてもよいシリル基である。保護された水酸基の例としては、メトキシ基、ベンジロキシ基、p-メトキシベンジロキシ基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、トリメチルシロキシ、ジメチルtert-ブチルシロキシ、トリエチルシロキシ、tert-ブチルジフェニルシロキシ等が挙げられる）、アセタール基（-CB⁵(OB⁶)(OB⁷)：式中、B⁵は、水素原子又は置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、B⁶及びB⁷は、それぞれ互いに独立し、同一または異なる

って、置換基を有していてもよいC₁~C₆炭化水素基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル等）であり、互いに架橋していてもよい。B⁶及びB⁷の例としては、メチル基、エチル基等が挙げられ、互いに架橋している場合には、エチレン基、トリメチレン基等が挙げられる）、

N-インドリル、

C₁~C₁₀アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、

C₆~C₁₀アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ビフェニルオキシ等）、

ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、又は、

アミノ基などを挙げることができる。この場合、置換基は、置換可能な位置に1個以上導入されていてもよく、例えば、1個~4個導入されていてもよい。置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

更に、互いに架橋する置換基が、置換可能な2以上の位置に環状に導入されていてもよく、このような置換基としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、テトラメチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基などを挙げることができる。

【0122】

本発明の第4態様において、Aは、置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基等の各種複素芳香族基であることが好ましく、フェニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル、3-(エトキシカルボニル)フェニル、4-シアノフェニル、2-ピリジルであることがより好ましい。

【0123】

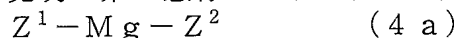
上記式(3b)中、Y²は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。

【0124】

本発明の第4態様において、上記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.1モル当量~2モル当量であり、約1.5モル当量であることが最も好ましい。

【0125】

本発明の第4態様では、下記式(4a)で示されるマグネシウム化合物が用いられる。



上記式中、Z¹は、炭素アニオン配位子であり、Z²は、臭素、ヨウ素、又は塩素である。

。本発明の第4態様において、Z¹は、置換基Aと同じ芳香族基であるか、トリメチルシリルメチル基であることがより好ましく、Z²は、臭素、塩素であることが好ましく、臭素であることがさらに好ましい。

【0126】

本発明の第4態様では、上記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬を用いるため、置換基Rおよび置換基Aを多様な官能基を有する置換基とすることができる。このような官能基としては、芳香族マグネシウム試薬や芳香族リチウム試薬に不安定なエステル基、シアノ基、アルキルカルボニル基などを挙げることができる。

【0127】

本発明の第4態様において、上記式(4a)で示されるマグネシウム化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、1モル当量以上であり、好ましくは1.1モル当量~2モル当量であり、約1.5モル当量であることが最も好ましい。

【0128】

本発明の第4態様では、鉄触媒が用いられる。鉄触媒についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第4態様で用いられる鉄触媒は、ハロゲン化鉄(III)が好ましく、特に、FeCl₃のような鉄塩(III)が好ましく用いられる。

【0129】

本発明の第4態様において、鉄触媒の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.001モル~0.5モルであり、好ましくは0.01モル~0.1モルであり、更に好ましくは0.03モル~0.07モルである。

【0130】

本発明の第4態様にかかる芳香族化合物の製造方法においては、ジアミン化合物が用いられる。ジアミン化合物についての説明は、本発明の第1態様において説明したのと同様である。

本発明の第4態様において、ジアミン化合物は、2座配位子であることが好ましく、N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)等の置換基を有していてもよいエチレンジアミンを更に好ましく挙げることができる。

【0131】

本発明の第4態様において、ジアミン化合物の量は、上記式(2)で示される化合物1モルに対し、0.5モル~10モルであり、好ましくは1モル~3モルであり、更に好ましくは1モル~2モルである。

【0132】

本発明の第4態様において、典型的には、ジアミン化合物存在下、上記式(3b)で示される芳香族亜鉛試薬と上記式(4b)で示されるマグネシウム化合物と上記ジアミン化合物との混合物を調製する。次いで、この溶液に、上記式(2)で示される化合物と上記鉄触媒とを添加して攪拌する。

【0133】

本発明の第4態様において、反応は、好ましくは0℃~100℃の温度範囲で行われ、特に好ましくは40℃~60℃の温度範囲で行われる。圧力は、常圧であることが好ましい。

【0134】

本発明の第4態様において、溶媒としては、上記式(2)で示される化合物を溶解することができる溶媒が好ましい。溶媒は、脂肪族又は芳香族の有機溶媒が用いられる。例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；トルエン等の芳香族炭化水素が用いられる。

【0135】

以下、本発明を実施例に基づいて説明する。ただし、本発明は、下記の実施例に制限されるものではない。

【0136】

空気や湿度に敏感な化合物を扱うすべての反応は、アルゴン又は窒素の陽圧下で、乾燥反応器中で行った。空気及び湿度に敏感な液体及び溶液の移し換えは、注射器又はステンレススチールカニュレを用いて行った。分析薄膜クロマトグラフィーは、蛍光指示薬(254 nm)を含浸させた25- μ m、230-400 メッシュのシリカゲルで予め被覆したガラスプレートを用いて行った。薄層クロマトグラフィーは、紫外線(UV)に曝す、及び/又は、p-アニスアルデヒドに浸し、次いで、ホットプレート上で加熱することにより、着色検知をおこなった。有機溶液は、ダイアフラムポンプを接続したロータリーエバポレーターを~15トールで操作することにより濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、関東シリカゲル60(球形、中性、140-325 メッシュ)を用いて、Still, W. C.; Klahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2924に記載されたように行った。

【0137】

材料：試薬は、東京化成、アルドリッチ及び他の会社から市販のものを購入し、蒸留し又は再結晶して用いた。無水テトラヒドロフラン(THF)は、関東化学から購入し、アルゴン雰囲気下、760 トールでベンゾフェノンケチルから蒸留し、直ちに用いた。溶媒中の水分は、カールフィッシャー水分量滴定装置で20 ppm未満であることを確認した。FeCl₃は、関東化学から購入し、塩化チオニルで脱水し、過剰の塩化チオニルを減圧下で完全に除去し、アルゴン雰囲気下で得られた無水FeCl₃を保管した。FeCl₃の0.1M THF溶液は、室

温で何日間か保管することによりポリエーテル化合物を形成し触媒活性が低下するため、調製後直ちに使用した。

【0138】

機器: JEOL AL-400 (400 MHz)、JEOL ECX-400 (400 MHz) 又は JEOL ECA-500 (500 MHz) NMR 分光計を用いて、プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) 及び炭素核磁気共鳴 (^{13}C NMR) を記録した。水素原子の化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場側 (downfield) での 100 万分の 1 (ppm, δ スケール) として記録し、NMR 溶媒 (CDCl_3 : δ 7.26) 中の残留プロチウムを参照した。炭素核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR) は、125 又は 100 MHz で記録した。炭素の化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場側での 100 万分の 1 (ppm, δ スケール) として記録し、NMR 溶媒 (CDCl_3 : δ 77.0) 中の炭素共鳴を参照した。データは、下記のように示した: 化学シフト、多重性 (s=一重線、d=二重線、t=三重線、q=四重線、m=多重線及び/又は多重共鳴、br=広帯)、カップリング定数 (ヘルツ: Hz)、及び積分。

【0139】

ガスクロマトグラフィー (GC) 分析は、FID 検出器及びキャピラリーカラム、HR-1 (25m (0.25mm i.d., 0.25 μm フィルム) 又は CYCLOSILB (アジレント社 (Agilent), 30m (0.25mm i.d., 0.25 μm フィルム) 又は CHIRALDEX G-TA (アステック社 (ASTEC), 20m (0.25mm i.d., 0.125 μm フィルム) を備えた Shimadzu GC-14B で測定した。赤外線スペクトルは、DuraSample IR (ASI アプライドシステム社 (ASI Applied System)) を備えた React IR 1000 反応分析システムで記録し、 cm^{-1} で示した。質量分析は、JEOL GC-mate II で測定した。

【実施例 1】

【0140】

下記の要領に従って、添加剤が生成物の選択性及び収率に与える影響を調べた。

まず、磁気攪拌子を備えた 50-mL ガラスチューブに、フェニルマグネシウムブロマイドの 0.96-M THF 溶液 (1.25 mL, 1.2 mmol)、下記表 1 に示される各種添加剤 (1.2 mmol) 及びプロモシクロヘプタン (下記表 1 中、「1」で示される) (137 μL , 1.0 mmol) を -78°C に冷却した。FeCl₃ の 0.1-M THF 溶液 (0.5 mL, 5 mol%) をこの温度で添加した。得られた溶液を氷水浴に浸し、 0°C で 30 分間攪拌した。NH₄Cl (0.5 mL) の飽和水溶液を加えて反応を終了させた。通常の処理を行った後、プロモシクロヘプタンの消費量、生成した化合物 (下記表 1 中、「2」、「3」、「4」で示される) 及びビフェニルの収率をガスクロマトグラフィー (内部標準 (n-デカン、98 mL, 0.5 mmol)) で決定した。結果を表 1 に示す。

【表 1】

$ \begin{array}{c} \text{FeCl}_3 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{PhMgBr (1.2 当量)} \\ \xrightarrow[\text{THF}]{\text{添加剤}} \\ -78^\circ\text{Cから}0^\circ\text{C (30分)} \end{array} $					
1	2	3	4	1	Ph-Ph
試験例	添加剤	% 収率			
1	無し	5	79	0	4
2	Et ₃ N (1.2 当量)	3	78	0	11
3	N-メチルモルホリン (1.2 当量)	8	72	0	4
4	DABCO (1.2 当量)	20	2	0	75
5	TMEDA (1.2 当量)	71	19	3	微量
6	Et ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -NEt ₂ (1.2 当量)	23	48	1	11
7	NMP (1.2 当量)	15	3	微量	79
8	PPh ₃ (0.1 当量)	6	70	微量	6
9	dppe (0.05 当量)	4	8	0	81

表 1 中、「DABCO」とは、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンの略であり、「NMP」とは、1-メチル-2-ピロリジノンの略であり、「dppe」とは、1,2-ビスジフェニルホスフィンエタンの略である。

【0141】

表 1 から、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)を添加剤として用いたときに、アルキル化芳香族を最も効率よく製造できることがわかる。

【実施例 2】

【0142】

次に、触媒前駆体としての各種鉄化合物の選別を行った。

具体的には、実施例 1 と同様の操作を行った。ただし、鉄触媒としては、下記表 2 に示される各種鉄触媒を用い、添加剤としては、TMEDAを用いた。結果を表 2 に示す。

【表 2】

各種触媒前駆体を用いた鉄触媒-カップリング反応

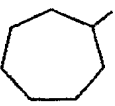
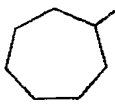
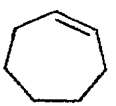
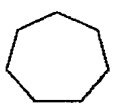
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  1 </div> <div style="margin: 0 10px;"> $\xrightarrow[\text{-78}^{\circ}\text{Cから0}^{\circ}\text{C (30分)}]{\begin{array}{c} \text{鉄触媒 (5 mol\%)} \\ \text{PhMgBr (1.2 当量)} \\ \text{TMEDA (1.2 当量)} \\ \text{THF} \end{array}}$ </div> <div style="text-align: center;">  2 </div> <div style="margin: 0 10px;">+</div> <div style="text-align: center;">  3 </div> <div style="margin: 0 10px;">+</div> <div style="text-align: center;">  4 </div> </div>						
試験例	鉄触媒	% 収率				
		2	3	4	1	Ph-Ph
10	FeCl ₃	71	19	3	微量	10
11	FeF ₃	0	0	0	97	2
12	Fe(acac) ₃	14	6	1	71	10
13	FeCl ₂	32	10	1	56	10
14	Fe(CO) ₅	微量	微量	0	95	5

表 2 中、「Fe(acac)₃」とは、鉄(III)アセチルアセトナト錯体の略である。

【0143】

表 2 から、鉄触媒として、FeCl₃を用いたときに、アルキル化芳香族を最も効率よく製造できることがわかる。

【実施例 3】

【0144】

次に、各種のハロゲン化アルキルと有機金属試薬を用いて、芳香族環への多種多様なアルキル基の導入を試みた。

具体的には、実施例 1 と同様の操作を行った。ただし、鉄触媒としては、FeCl₃を用い、添加剤としては、TMEDAを用い、その他の試薬は表 3 に記載のものを使用した。

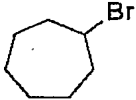
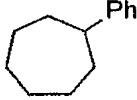
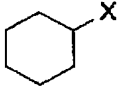
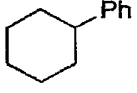
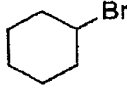
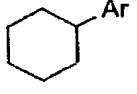
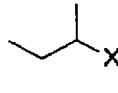
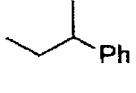



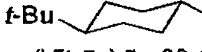
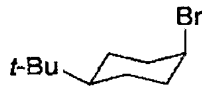
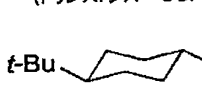
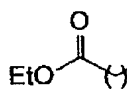
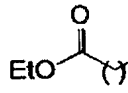
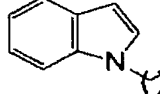
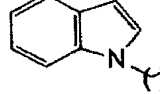
表中、特に示さない限り、1-mmolスケールで、ゆっくりとした添加条件で反応を行った。

表中、特に示さない限り、反応温度は、試験例15-17, 25, 28及び31-35については0℃で、試験例18-24, 26及び29については25℃で行った。

表中、特に示さない限り、グリニャール試薬は1.2当量用いた。

表中、特に示さない限り、収率は内部標準を備えたガスクロマトグラフィーで決定した。結果を下記表 3 に示す。

【表 3】

試験例	ハロゲン化アルキル	ArMgBr	生成物	% 収率
15		Ar = Ph		96 (90%) ^{e,f}
16		Ar = Ph		99 (X = I)
17				99 (X = Br) ^e
18				99 (X = Cl) ^g
19		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄		99 ^e
20		Ar = 4-MeC ₆ H ₄		98 (96) ^e
21		Ar = 4-CF ₃ C ₆ H ₄		67 ^{e,h}
22 ⁱ		Ar = 2-ナフチル		96
23 ⁱ		Ar = 1-ナフチル		97 ^j
24		Ar = 2-MeC ₆ H ₄		99 (98) ^e
25		Ar = Ph		95 (X = I)
26				94 (X = Br)
27				84 (X = Cl) ^{g,k}
28	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -X	Ar = Ph	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -Ph	97 (X = I)
29				91 (X = Br)
30				45 (X = Cl) ^{g,k}
31		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	 (エキソ:エンド = 95:5)	91
32 ^l		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	 (トランス:シス = 96:4)	96 ^e
33 ^l		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄	 (トランス:シス = 96:4)	98
34		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄		88 ^e
35		Ar = 4-MeOC ₆ H ₄		87 ^e

^e 単離収率^f より大きな 50-mmol スケールでの実験^g グリニヤール試薬を 1.5 当量用いた。^h グリニヤール試薬を 2.0 当量用いた。ⁱ グリニヤール試薬を、プロモクロロヘキサン、FeCl₃ 及び TMEDA の混合物に添加した。^j グリニヤール試薬を 1.8 当量用いた。^k 反応温度を 40℃ とした。^l 0.5-mmol スケール

【0145】

下記に、表 3 中のいくつかの試験例の調製法、測定法等を具体的に示す。

【0146】

試験例 15

シクロヘプチルベンゼン (50-mmolスケールの場合)

ブロモシクロヘプタン (8.85 g, 50 mmol)、 FeCl_3 (0.1-M THF溶液を25 mL、5 mol%)の混合物に、 PhMgBr (0.93-M THF溶液を72 mL、67 mmol)及びTMEDA (7.78 g, 67 mmol)の混合物を0℃にて、反応混合物を淡黄色溶液に保つような速度で(本試験例の場合は、1.36 mL/分)、注射ポンプを経由して添加した。 PhMgBr /TMEDAの添加が終了した後、反応混合物をこの温度で10分間攪拌した。水による通常の処理をして、生成混合物を蒸留して、フェニルシクロヘプタンを無色油として得た(8.18 g。ただし、ビフェニル0.37 gを含む、単離収率90%)。

【0147】

フーリエ変換赤外分光 (FTIR) (液膜法): cm^{-1} 3062, 3027, 2923 (s), 2854 (s), 1602, 1492, 1461, 1451, 1073, 1032, 753 (m), 737 (m), 698 (m);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.24 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 8H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 150.0, 128.2 (2C), 126.6 (2C), 125.5, 47.1, 36.8 (2C), 27.9 (2C), 27.2 (2C); 高分解能質量分析 (HRMS) (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$, 174.1409; 実測値174.1418。

【0148】

試験例 17

シクロヘキシルベンゼン (1-mmolスケールの場合)

ブロモシクロヘキサン(163.1 mg, 1.0 mmol)、 FeCl_3 (0.1-M THF溶液を500 μL 、5 mol%)の混合物に、フェニルマグネシウムブロマイド(0.96-M THF溶液を1.25 mL、1.2 mmol)及びTMEDA (181.1 μL 、1.2 mmol)の混合物を、20分間 0℃にて、注射ポンプを経由して添加した。グリニャール試薬とTMEDAの混合物の添加が終了した後、反応混合物をその温度で10分間攪拌した。水による通常の処理をして、反応混合物をフロリジール (Florisil: 登録商標)のパッドを通して濾過し、真空下で濃縮させた。内部標準(テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol)との比較のうえで示された粗生成物の ^1H NMR分析によると、シクロヘキシルベンゼンは99%収率で得られた。GC分析によると、シクロヘキシルベンゼンは99%の収率で得られた。

【0149】

試験例 19

1-シクロヘキシル-4-メトキシベンゼン

表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol)との比較のうえで示された ^1H NMR分析にて収率99%で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、淡黄色固体 (190 mg, 99%収率)の表題化合物を得た。

【0150】

FTIR (液膜法): cm^{-1} 2919 (s), 2850 (m), 1513 (s), 1449 (m), 1248 (s), 1177 (s), 1032 (s), 814 (s);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.28-1.15 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 157.6, 140.3, 127.6 (2C), 113.6 (2C), 55.2, 43.6, 34.7 (2C), 26.9 (2C), 26.1; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$, 190.1358; 実測値190.1381; 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 82.06; H, 9.53. 実測値C, 81.80; H, 9.80.

すべての分析データは、文献(Singh et al, Tetrahedron 2001, 57, 241-247)で報告されているものと良い一致を示した。

【0151】

試験例 20

1-シクロヘキシル-4-メチルベンゼン

表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol)との比較のうえで示された ^1H NMR分析にて収率98%で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製に

より、無色油 (167 mg, 96% 収率) の表題化合物を得た。

【0152】

FTIR (液膜法): cm^{-1} 2923 (s), 2852 (m), 1515 (m), 1447 (m), 809 (s);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (s, 4H), 2.50–2.40 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.90–1.79 (m, 4H), 1.78–1.67 (m, 1H), 1.45–1.32 (m, 4H), 1.29–1.17 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 146.0, 136.0, 129.7 (2C), 127.4 (2C), 44.4, 34.8 (2C), 27.1 (2C), 26.3, 21.1; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$, 147.1409; 実測値 147.1388; 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$: C, 89.59; H, 10.41. 実測値 C, 89.34; H, 10.64.

すべての分析データは、文献 (Yonehara, F.; Kido, Y.; Sugimoto, H.; Morita, S.; Yamaguchi, M. J. Org. Chem. 2001, 68, 241–247.) で報告されているものと良い一致を示した。

【0153】

試験例 2 1

1-シクロヘキシル-4-トリフルオロメチルベンゼン

表題化合物を、内部標準 (テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol) との比較のうで示された ^1H NMR 分析にて収率 70 % で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、無色油 (153 mg, 67% 収率) の表題化合物を得た。

【0154】

FTIR (液膜法): cm^{-1} 2927 (m), 2856, 1619, 1451, 1420, 1324 (s), 1162, 1119 (s), 1069 (s), 1017, 830 (s), 656;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.61–2.51 (m, 1H), 1.94–1.74 (m, 5H), 1.48–1.34 (m, 4H), 1.33–1.19 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 152.1, 128.2 (q, $J = 32.4$ Hz), 127.2 (2C), 124.5 (q, $J = 270.8$ Hz), 125.2 (q, $J = 3.8$ Hz, 2C), 44.5, 34.2 (2C), 26.7 (2C), 26.0; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3$, 228.1126; 実測値 228.1144; 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3$: C, 68.41; H, 6.62. 実測値 C, 68.49; H, 6.83.

【0155】

試験例 2 2

2-シクロヘキシルナフタレン

ブロモシクロヘキサン (163.1 mg, 1.0 mmol)、 FeCl_3 (0.1 M-THF 溶液 500 μL , 5 mmol) 及び TMEDA (181.1 μL , 1.2 mmol) の混合物に、2-ナフチルマグネシウムブロマイド (0.82 M-THF 溶液 1.46 mL, 1.2 mmol) を注射ポンプを経由して、25°C で 20 分間添加した。グリニヤール試薬の混合物の添加が終了した後、反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌した。水による通常の処理をして、反応混合物をフロリスル (Florisil: 登録商標) のパッドを通して濾過し、真空下で濃縮させた。内部標準 (テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol) としての粗生成物の ^1H NMR 分析によると、2-シクロヘキシルナフタレンは 96% 収率で得られた。

【0156】

試験例 2 3

1-シクロヘキシルナフタレン

表題化合物を、内部標準 (テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol) との比較のうで示された ^1H NMR 分析にて収率 97% で得た。

【0157】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.84–7.81 (m, 1H), 7.67 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50–7.36 (m, 4H), 3.35–3.27 (m, 1H), 2.06–1.98 (m, 2H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.86–1.80 (m, 1H), 1.58–1.50 (m, 4H), 1.38–1.27 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.7, 133.9, 131.3, 128.9, 126.2, 125.6, 125.5, 125.2, 123.2, 122.2, 39.2, 34.15 (2C), 27.2 (2C), 26.5; 高分解能質量分析 (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}]^+$ 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}$, 210.1409; 実測値 210.1433.

【0158】

試験例 24

1-シクロヘキシル-2-メチルベンゼン

表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol)との比較のうで示された¹H NMR分析にて収率98 %で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、無色油(171 mg, 98%収率)の表題化合物を得た。

【0159】

FTIR (液膜法): cm^{-1} 3064, 3022, 2925 (s), 2852 (m), 1492, 1448 (m), 741 (s), 723 (s);

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.22-7.05 (m, 4H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91-1.73 (m, 5H), 1.47-1.34 (m, 4H), 1.33-1.23 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 145.9, 135.1, 130.1, 126.1, 125.4, 125.3, 40.0, 33.6 (2C), 27.1 (2C), 26.3, 19.3; 高分解能質量分析(EI, 70 eV) m/z $[M]^+$ 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$, 147.1409; 実測値147.1427. 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$: C, 89.59; H, 10.41. 実測値C, 89.56; H, 10.69.

すべての分析データは、文献で報告されているものと良い一致を示した。

【0160】

試験例 31

1-(エキソ-2-ノルボルニル)-4-メトキシベンゼン

表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、79 mg、0.47 mmol)との比較のうで示された¹H NMR分析にて収率91%で得た。キャピラリーGC分析 (CHIRALDEX G-TA, アステック社製, 20m(0.25mm, 0.125 μm フィルム, 140°C)で測定した生成物のジアステレオマー組成は、95:5であった(エキソ-及びエンド-異性体に相当するピークが保持時間27.9分及び30.4分にそれぞれ観測された)。

化合物の分析データは、文献(Wu, X.-Y.; Xu, H.-D.; Tang, F.-Y.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 2565-2567)で報告されているものと良い一致を示した。

【0161】

試験例 32

1-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4-メトキシベンゼン

表題化合物を白色固体として得た(118.6 mg、96%収率)。キャピラリーGC分析 (CHIRALDEX G-TA, アステック社製, 20m(0.25mm, 0.125 μm フィルム, 150°C)で、トランス体とシス体の比率は96:4であった(保持時間; それぞれ、67.4分及び56.2分)。

【0162】

FTIR (液膜法): cm^{-1} 2925 (s), 2854 (s), 1611, 1582, 1513 (s), 1486, 1465, 1451, 1393, 1366, 1248 (s), 1181 (m), 1038 (s), 1034 (s), 824 (m), 801 (m);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 3H), 0.83 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.7, 140.1, 127.7 (2C), 113.7 (2C), 55.2, 47.7, 35.02, 34.4 (2C), 32.6, 27.7 (2C), 27.6 (3C); 高分解能質量分析(EI, 70 eV) m/z $[M]^+$ 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}$ 246.1984; 実測値246.1985.

【0163】

試験例 34

エチル 6-(p-メトキシフェニル)ヘキサノエート

表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、99 mg, 0.57 mmol)との比較のうで示された¹H NMR分析にて収率91 %で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、無色液体(220 mg, 88 %収率)の表題化合物を得た。

化合物の分析データは、文献(Lee, J.-Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5616-5617)で報告されているものと良い一致を示した。

【0164】

試験例 35

N-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]インドール

表題化合物を、内部標準(テトラクロロエタン、99 mg, 0.57 mmol)との比較のうで示された¹H NMR分析にて収率93%で得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製により、無色油(231 mg, 87%収率)の表題化合物を得た。

【0165】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (distorted tt, J = 7.5, 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 135.9, 132.9, 129.3, 128.5, 127.8, 127.7, 121.3, 120.9, 119.1, 114.1, 113.8, 109.3, 100.96, 55.2, 45.5, 32.0, 31.6; 高分解能質量分析(EI, 70 eV) m/z [M]⁺ 計算値 C₁₈H₁₉N₁O₁ 265.1467; 実測値 265.1478.

【実施例 4】**【0166】**

光学活性な(S)-2-ブロモオクタンからの2-オクチルベンゼンの調製

試験例 29と同様の操作をした。ただし、ブロモオクタンの代わりに、(S)-2-ブロモオクタンを用いた。表題化合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して無色油として得た(84.0mg、88%収率)。キャピラリーGC分析(CYCLOSILB、アジレント社製、30m(0.25 mm i.d., 0.25 μmフィルム、80℃で120分、及びオープン温度の昇温速度は1℃/分)によれば、化合物のエナンチオマー(鏡像体)過剰率は、0% eeであった。保持時間が125.2及び129.1でのピークは、光学異性体にそれぞれ相当し、50:50の比率で観測された。

【0167】

以下の要領で実施例 5～実施例 8 までを実施した。

材料：無水テトラヒドロフラン(THF)は、関東化学から購入し、アルゴン雰囲気下、760 トールでベンゾフェノンケチルから蒸留し、直ちに用いた。溶媒中の水分は、カールフィッシャー水分量滴定装置で 20 ppm未満であることを確認した。FeCl₃は、関東化学から購入し、塩化チオニルで脱水し、減圧下で完全に乾燥させ、アルゴン雰囲気下で得られた無水FeCl₃を保管した。FeCl₃の0.1M THF溶液は、室温で何日間か保管することによりポリエーテル化合物を形成するため、調製後直ちに使用した。ZnCl₂はアルドリッチ(無水、ビーズ、99.99%)から購入し、減圧下で加熱して乾燥し、直ちに用いた。

【0168】

以下の試薬は、文献の記載に従って調製した。

ZnCl₂・TMEDA: Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. Chem. Lett. 1977, 6 79-682.

3α-クロロ-コレスタン: Shoppee, C. W. J. Chem. Soc. 1946, 1138.

1-(トリメチルシリル)-5-ヨード-ペンタ-1-イン: Koft, E. R.; Smith III, A. B. J. Org. Chem. 1984, 49, 832-836

エチル6-ヨードヘキサノエート: Leonard, N. J.; Goode, W. E. J. Am. Chem. Soc. 1954, 72, 5404-5407

4-ヨードブチロニトリル: Newman, M. S.; Closson, R. D. J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 1553-1555

メチル2,3,4-トリ-O-アセチル-6-デオキシ-6-ヨード-β-D-グルコピラノシド: Classon, B.; Liu, Z. J. Org. Chem. 1988, 53, 6126-6130

2-ヨードエタナール ブチル1,1-ジメチル-2-プロペニル アセタール: Fujioka, T.; Nakamura, T.; Yorimistu, H.; Oshima, K. Org. Lett. 2002, 4, 2257-2259

【0169】

下記の試薬は、市販のものを購入し、蒸留し又は再結晶して用いた:

TMEDA (アクロス (Across)、ブロモシクロヘプタン(アクロス)、ヨードシクロヘキサン (東京化成工業 (TCI))、ブロモシクロヘキサン(関東化学)、クロロシクロヘキサン (東京化成工業)、エチル6-ブロモヘキサノエート(アルドリッチ)、5-ブロモペンチル アセタール(アルドリッチ)、ヨードデカン(東京化成工業)、4-ブロモ-N-(ベンジルオキシカルボニ

ル)-ピペリジン(アルドリッチ)。

下記の試薬は、滴定後、精製することなく用いた:

4-シアノフェニル亜鉛ブロマイド(0.5 M のTHF溶液、アルドリッチ)、3-(エトキシカルボニル)フェニル亜鉛ヨウダイド(0.5 M THF溶液、アルドリッチ)、2-ピリジル亜鉛ブロマイド(0.5 M THF溶液、アルドリッチ)、トリメチルシリルメチルマグネシウムクロライド(1.0 M Et₂O溶液、アルドリッチ)。

【0170】

機器: JEOL ECA-500 (500 MHz) NMR 分光計を用いて、プロトン核磁気共鳴(¹H NMR)及び炭素核磁気共鳴(¹³C NMR)を記録した。水素原子の化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場側(downfield)での100万分の1(ppm、 δ スケール)として記録し、NMR溶媒(CDCl₃: δ 7.26)中の残留プロチウムを参照した。炭素核磁気共鳴スペクトル(¹³C NMR)は、125 又は 100 MHzで記録した。炭素の化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場側での100万分の1(ppm、 δ スケール)として記録し、NMR溶媒(CDCl₃: δ 77.0)中の炭素共鳴を参照した。データは、下記のように示した: 化学シフト、多重性(s=一重線、d=二重線、t=三重線、q=四重線、m=多重線及び/又は多重共鳴、br=広帯)、カップリング定数(ヘルツ: Hz)、及び積分。

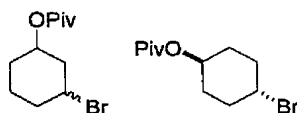
【0171】

ガスクロマトグラフィー(GC)分析は、FID検出器及びキャピラリーカラム、HR-1 (25m(0.25mm i.d., 0.25 μ mフィルム)を備えたShimadzu GC-14Bで測定した。赤外線スペクトルは、DuraSample IR (ASI アプライドシステム社(ASI Applied System))を備えたReact IR 1000 反応分析システムで記録し、cm⁻¹で示した。質量分析は、JEOL GC-mate IIで測定した。

【0172】

参考例 1 (3-ブロモシクロヘキシル ピバロエート及び4-ブロモシクロヘキシル ピバロエート)

【化6】



3-及び4-ブロモシクロヘキサノールの混合物(3.6 g, 20 mmol) (還流条件下で、1,4-シクロヘキサジオールを臭化水素酸(水中、48 重量%)で処理し、通常処理を行い、3-及び4-ブロモシクロヘキサノールの混合物を得る)を、ピリジン(50 ml)中で、塩化ピバロイル(3.7 ml, 30 mmol)によって処理し、室温で4時間攪拌した。減圧下で蒸発させた後、粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 20/1)で精製し、3-ブロモシクロヘキシル ピバロエート(トランス/シス= 33/67, 0.63 g, 12%)及びトランス-4-ブロモシクロヘキシル ピバロエート(0.79 g, 15%)を無色油状物質として得る。

【0173】

3-ブロモシクロヘキシル ピバロエート: FTIR (neat): cm⁻¹ 2956 (m), 2867 (m), 1725 (s), 1480 (w), 1451 (w), 1397 (w), 1366 (w), 1281 (m), 1214 (w), 1152 (s), 1102 (w), 1032 (m), 1011 (w), 951 (w), 888 (w), 772 (w), 702 (w);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) トランス異性体: δ 5.11-5.06 (m, 1H), 4.41-3.32 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), シス異性体: δ 4.68-4.60 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 9H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) トランス異性体: δ 177.5, 70.1, 48.5, 41.0, 38.8, 36.5, 29.3, 27.1 (3C), 21.3, シス異性体: δ 177.7, 70.8, 46.5, 42.9, 38.6, 36.9, 30.2, 27.0 (3C), 23.4; 元素分析 計算値C₁₁H₁₉BrO₂: C, 50.20; H, 7.28. 実測値: C, 50.00; H

, 7.28

トランス-4-ブロモシクロヘキシル ピバロエート: FTIR (neat): cm^{-1} 2958 (m), 2871 (m), 1723 (s), 1480 (w), 1445 (w), 1397 (w), 1368 (w), 1281 (m), 1245 (m), 1152 (s), 1098 (w), 1032 (m), 990 (w), 934 (w), 888 (w), 864 (w), 772 (w), 722 (w), 697 (w), 645 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.90-4.83 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 177.8, 68.7, 51.1, 38.8, 32.9 (2C), 28.9 (2C), 27.1 (3C).
 元素分析 計算値 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$: C, 50.20; H, 7.28. 実測値: C, 49.96; H, 7.32.

【実施例 5】

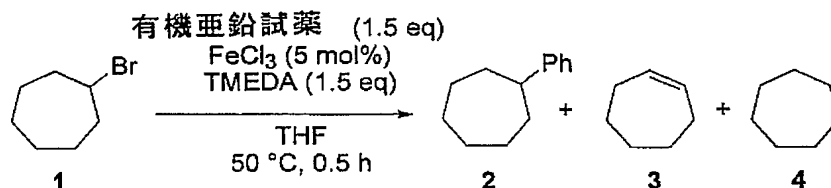
【0174】

試験例 5-1 ~ 試験例 5-8

下記の要領に従って、各種金属試薬が生成物の選択性及び収率に与える影響を調べた。

まず、特に断らない限り、 FeCl_3 (5 mol%) の THF 溶液を、プロモシクロヘプタン (1.0 mmol)、有機亜鉛試薬 (1.5 当量) 及び TMEDA (1.5 当量) の混合物の THF 溶液に加えることで反応を進行させた。

【表 4】



試験例	有機金属試薬	収率 (%) ^b			
		2	3	4	1
5-1 ^c	PhMgBr	96	3	微量	0
5-2	$\text{ZnCl}_2 + 2\text{PhMgBr}$	96	3	微量	0
5-3	$\text{ZnCl}_2 + \text{PhMgBr}$	0	微量	微量	>95
5-4	PhZnBr (Mg free)	0	微量	微量	>95
5-5 ^d	$\text{ZnCl}_2 + \text{PhLi}$	0	微量	微量	>95
5-6 ^d	$\text{ZnCl}_2 + 2\text{PhLi}$	0	微量	微量	>95
5-7 ^e	$\text{ZnCl}_2 + \text{PhMgBr} + \text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$	95	4	微量	0
5-8 ^f	$\text{ZnCl}_2 + \text{PhLi} + \text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$	92	7	0	0

表中 b: 収率は、内部標準 (デカン) で修正した GC 収率である。

表中 c: 反応は、フェニルマグネシウムブロマイドと TMEDA の THF 溶液を、 FeCl_3 (5 mol%) とプロモシクロヘキサンの混合物の THF 溶液に 0 °C にてゆっくりと加えることにより行った。

表中 d: THF/ Bu_2O (2/1) の溶媒

表中 e: THF/ Et_2O / Bu_2O (2/2/1) の溶媒

表中 f: THF/ペンタン/ Bu_2O (2/2/1) の溶媒

【実施例 6】

【0175】

試験例 6-1 ~ 試験例 6-11

下記の要領に従って、各種金属試薬およびハロゲン化物が生成物の収率に与える影響を調べた。

乾燥した反応容器に、 $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (1.5 mmol) と、芳香族マグネシウム試薬 ArMgBr (0.8-1.0 M の THF 溶液, 3.0 mmol) の混合物を 0.5-1 時間攪拌し、下記表 5 で示される有機亜鉛

試薬を得た。得られた懸濁液に、下記表5で示されるハロゲン化物（表5中、「(FG)R_{alk}yl-X」で示す）（1.0 mmol）、及び、次いでFeCl₃（0.1 MのTHF溶液、0.5 ml、0.05 mmol）を0℃にて加えた。反応混合物を50℃で0.5時間攪拌した。NH₄Cl水溶液で反応を終了させ、混合物をフロリジル（Florisol:登録商標）のパッドを通して濾過し、真空下で濃縮させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。その他の条件は下記のとおりである。

【0176】

試験例6-1～試験例6-3（フェニルシクロヘキサン）

試験例6-1

ハロゲン化物：ヨードシクロヘキサン（1.0 mmol）

有機亜鉛試薬：ジフェニル亜鉛（1.5 mmol）

反応時間：0.5 時間

無色油状物質（157 mg, 98%）。

試験例6-2

ハロゲン化物：ブromoシクロヘキサン（1.0 mmol）

有機亜鉛試薬：ジフェニル亜鉛（1.5 mmol）

反応時間：0.5 時間

無色油状物質（155 mg, 97%）。

試験例6-3

ハロゲン化物：クロロシクロヘキサン（1.0 mmol）

有機亜鉛試薬：ジフェニル亜鉛（1.5 mmol）

反応時間：3 時間

無色油状物質（141 mg, 88%）。

表題化合物の分析データは、Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. J. A m. Chem. Soc. 2004, 126, 3686-3687に報告されている。

【0177】

試験例6-4（3-フェニル-コレスタン）

ハロゲン化物：3 α -クロロコレスタン（1.0 mmol）

有機亜鉛試薬：ジフェニル亜鉛（1.5 mmol）

反応時間：12時間

白色固体（ α/β = 14/86, 399 mg, 89%）；

【0178】

FTIR (neat): cm⁻¹ 2925 (s), 2867 (m), 1466 (m), 1447 (m), 1382 (w), 758 (w), 681 (s); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.13 (m, 5H), 3.11-3.05 (m, 0.14H), 2.59-2.49 (m, 0.86H), 2.09-0.64 (m, 46H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) β -異性体（主成分）: δ 147.7, 128.2 (2C), 126.8 (2C), 125.6, 56.6, 56.3, 54.6, 47.0, 44.9, 42.6, 40.1, 39.5, 38.9, 36.6, 36.2, 35.9, 35.7, 35.6, 32.2, 29.9, 28.9, 28.3, 28.0, 24.2, 23.9, 22.9, 22.6, 21.0, 18.7, 12.5, 12.1; 元素分析 計算値 C₃₃H₅₂: C, 88.32; H, 11.68. 実測値: C, 88.12; H, 11.73

【0179】

試験例6-5（5-フェニル-1-(トリメチルシリル)-ペンタ-1-イン）

ハロゲン化物：5-ヨード-1-(トリメチルシリル)-ペンタ-1-イン（1.0 mmol）

有機亜鉛試薬：ジフェニル亜鉛（1.5 mmol）

反応時間：0.5 時間

無色油状物質（201 mg, 93%）；

【0180】

FTIR (neat): cm⁻¹ 2958 (w), 2902 (w), 2175 (w), 1478 (w), 1451 (s), 1395 (w), 1366 (s), 1268 (w), 1167 (w), 997 (s); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.25 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.84 (tt, J = 7.6, 7.1 Hz, 2H), 0.16 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 141.3, 128

.2 (2C), 128.0 (2C), 125.5, 106.8, 87.4, 34.5, 30.0, 19.1, 0.0 (3C); HRMS (EI, 7 eV) m/z $[M]^+$ 計算値 $C_{14}H_{20}Si$, 216.1334; 実測値, 216.1305. 元素分析 計算値 $C_{14}H_{20}Si$: C, 77.71; H, 9.32. 実測値: C, 77.53; H, 9.13.

【0181】

試験例 6-6 ~ 試験例 6-7 (エチル 6-フェニルヘキサノエート)

試験例 6-6

ハロゲン化物: エチル 6-ヨードヘキサノエート (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジフェニル亜鉛 (1.5 mmol)

反応時間: 0.5 時間

無色油状物質 (218 mg, 99%)

試験例 6-7

ハロゲン化物: エチル 6-ブロモヘキサノエート (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジフェニル亜鉛 (1.5 mmol)

反応時間: 0.5 時間

無色油状物質 (200 mg, 91%)

表題化合物の分析データは、Zhou, J.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1340-1341に報告されている。

【0182】

試験例 6-8 (5-(4-メチルフェニル)ペンチルアセテート)

ハロゲン化物: 5-ブロモペンチルアセテート (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジ(4-メチルフェニル)亜鉛 (1.5 mmol)

反応時間: 0.5時間

無色油状物質 (183 mg, 83%);

【0183】

FTIR (neat): cm^{-1} 2933 (m), 2866 (w), 1739 (s), 1517 (w), 1463 (w), 1366 (m), 1236 (s), 1044 (m), 805 (m); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12-7.03 (m, 4H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.43-1.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 171.2, 139.3, 135.1, 128.9 (2C), 128.2 (2C), 64.5, 35.3, 31.1, 28.4, 25.5, 21.0 20.9; 元素分析 計算値 $C_{14}H_{20}O_2$: C, 76.33; H, 9.15. 実測値: C, 76.33; H, 9.19.

【0184】

試験例 6-9 (4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル ピバロエート)

ハロゲン化物: 参考例 1 で得られたトランス-4-ブロモ-シクロヘキシルピバロエート (1.0 mmol)

有機亜鉛試薬: ジ(2-メチルフェニル)亜鉛 (1.5 mmol)

反応時間: 0.5時間

無色油状物質 (268 mg, 98%, トランス/シス = 55/45);

【0185】

FTIR (neat): cm^{-1} 2937 (m), 2863 (w), 1723 (s), 1480 (w), 1461 (w), 1283 (m), 1162 (s), 1034 (m), 1015 (m), 751 (m), 726 (w); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) トランス異性体: δ 7.21-7.07 (m, 4H), 4.80-4.73 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.63-1.41 (m, 4H), 1.20 (s, 9H), シス異性体: δ 7.24-7.08 (m, 4H), 5.11-5.08 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) トランス異性体: δ 178.1, 144.1, 135.2, 130.3, 126.2, 125.8, 125.1, 72.5, 38.9, 38.6, 32.1 (2C), 31.3 (2C), 27.1 (3C), 19.3, シス異性体: δ 177.8, 145.0, 135.1, 120.3, 126.2, 125.7, 125.2, 68.4, 39.1, 39.0, 30.5 (2C), 27.6 (2C), 27.3 (3C), 19.4; 元素分析 計算値 $C_{18}H_{26}O_2$: C, 78.79; H, 9.55. 実測値: C, 78.64; H, 9.54.

【0186】

試験例 6-10 (3-(4-メトキシフェニル)プロピオニトリル)
ハロゲン化物: 3-ヨードプロピオニトリル (1.0 mmol)
有機亜鉛試薬: ジ(4-メトキシフェニル)亜鉛 (1.5 mmol)
反応時間: 0.5時間。
無色油状物質 (151 mg, 86%);

【0187】

FTIR (neat): cm^{-1} 2937 (w), 2836 (w), 2240 (m), 1611 (w), 1509 (s), 1459 (w), 1301 (w), 1245 (s), 1177 (m), 1109 (w), 832 (m), 809 (m), 700 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.92 (tt, $J = 7.5, 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.0, 131.5, 129.2 (2C), 119.5, 113.8 (2C), 55.1, 33.2, 26.9, 16.1; 元素分析 計算値 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99. 実測値: C, 75.29; H, 7.67; N, 7.72

【0188】

試験例 6-11 (メチル 2,3,4-トリ-O-アセチル-6-デオキシ-6-[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]- β -D-グルコピラノシド)
ハロゲン化物: メチル 2,3,4-トリ-O-アセチル-6-デオキシ-6-ヨード- β -D-グルコピラノシド (1.0 mmol)
有機亜鉛試薬: ジ[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]亜鉛 (2.0 mmol) ($\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (2.0 mmol) と ArMgBr (0.8-1.0 M の THF 溶液, 4.0 mmol) を使用した。)
反応時間: 0.5時間。
無色油状物質 (382 mg, 90%);

【0189】

FTIR (neat): cm^{-1} 1746 (s), 1492 (m), 1443 (m), 1366 (m), 1216 (s), 1030 (s), 928 (m), 809 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.75-6.71 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.44 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 3H), 3.91 (dt, $J = 9.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 170.1 (2C), 169.8, 147.4, 146.1, 130.1, 122.2, 110.0, 108.0, 101.2, 100.8, 96.2, 72.3, 71.0, 70.3, 69.4, 54.9, 37.1, 20.7 (2C), 20.6; 元素分析 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$: C, 56.60; H, 9.70. 実測値: C, 56.54; H, 9.97.

【0190】

【表 5】

$\text{(FG)R}_{\text{alkyl}}\text{-X} \xrightarrow[\text{THF, 50 } ^\circ\text{C, 0.5 h}]{\text{Ar}_2\text{Zn}\cdot\text{TMEDA (1.5 eq), FeCl}_3 \text{ (5 mol\%)}} \text{(FG)R}_{\text{alkyl}}\text{-Ar}$			
試験例	(FG)R _{alkyl} -X	有機亜鉛試薬	収率 (%)
6-1			98 (X = I)
6-2		Ph ₂ Zn	97 (X = Br)
6-3			88 (X = Cl)
6-4		Ph ₂ Zn	89
6-5		Ph ₂ Zn	93
6-6		Ph ₂ Zn	99 (X = I)
6-7			91 (X = Br)
6-8			83
6-9			98
6-10			86
6-11			90

表中、収率は単離収率を示す。

【実施例 7】

【0191】

試験例 7-1 ~ 試験例 7-6

下記の要領に従って、各種金属試薬およびハロゲン化物が生成物の収率に与える影響を調べた。

乾燥した反応容器に、各種芳香族亜鉛試薬 ArZnX (X = Br, I) (0.5 M THF 溶液, 4.0 ml, 2.0 mmol) 及びマグネシウム化合物 Me₃SiCH₂MgCl (1.1 M Et₂O 溶液 1.8 ml, 2.0 mmol) の混合物を、0℃で0.5-1時間攪拌した。得られた溶液に、TMEDA (0.30 ml, 2.0 mmol)、各種ハロゲン化物 (表 6 中、「(FG)R_{alkyl}-X」で示す) (1.0 mmol)、及び、次いで、FeCl₃ (0.1 M THF 溶液, 0.5 ml, 0.05 mmol) を 0℃で加えた。反応混合物を 30℃で 6 時間攪拌した。NH₄Cl 水溶液で反応を終了させ、混合物をフロリジル (Florisil: 登録商標) のパッドを通して濾過し、真空下で濃縮させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【0192】

試験例 7-1 (エチル 3-[5-(トリメチルシリル)ペンタ-4-イル]ベンゾエート)

ハロゲン化物: 5-ヨード-1-(トリメチルシリル)-ペンタ-1-イン (1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 3-(エトキシカルボニル)フェニル亜鉛 ヨーダイド (2.0 mmol)

反応時間: 6時間

無色油状物質 (262 mg, 91%);

【0193】

FTIR (neat): cm^{-1} 2955 (w), 2904 (w), 2175 (m), 1717 (s), 1447 (w), 1365 (w), 1275 (s), 1195 (w), 1105 (m), 1025 (w), 841 (s), 750 (m), 712 (m); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91-7.86 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.86 (tt, $J = 7.5, 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.18 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 141.8, 133.0, 132.7, 130.5, 129.5, 127.1, 106.7, 85.2, 60.9, 34.4, 30.0, 19.2, 14.3, 0.1 (3C); 元素分析 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$: C, 70.78; H, 8.39. 実測値: C, 70.64; H, 8.52

【0194】

試験例 7-2 (エチル 3-(3-シアノプロピル)ベンゾエート)

ハロゲン化物: 4-ヨードブチロニトリル (1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 3-(エトキシカルボニル)フェニル亜鉛 ヨーダイド (2.0 mmol)

反応時間: 6 時間

無色油状物質 (156 mg, 72%);

【0195】

FTIR (neat): cm^{-1} 2981 (w), 2937 (w), 2871 (w), 1713 (s), 1445 (w), 1368 (w), 1277 (s), 1196 (s), 1106 (s), 1084 (m), 1023 (m), 861 (w), 751 (s), 695 (m); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.84 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.99 (tt, $J = 7.5, 6.9$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.4, 139.9, 132.8, 130.8, 129.2, 128.6, 127.7, 119.2, 60.9, 34.1, 26.7, 16.3, 14.1; 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 71.78; H, 6.96, N, 6.45.

【0196】

試験例 7-3 (エチル 3-(3-ピバロキシシクロヘキシル)ベンゾエート)

ハロゲン化物: 参考例 1 で得られた 3-ブロモシクロヘキシル ピバロエート (トランス/シス = 33/67, 1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 3-(エトキシカルボニル)フェニル亜鉛 ヨーダイド (2.0 mmol)

反応時間: 24時間

無色油状物質 (260 mg, 78%, トランス/シス = 47/53);

【0197】

FTIR (neat): cm^{-1} 2977 (w), 2937 (w), 2867 (w), 1721 (s), 1283 (m), 1162 (m), 1109 (m), 1028 (w), 754 (w), 654 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 7.92-7.86 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.26 (s, 9H), シス異性体: δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.58-1.33 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 177.7, 166.8, 146.8, 131.4, 130.6, 128.4, 127.9, 127.3, 69.3, 60.9, 39.0, 38.4, 37.2, 33.4, 29.3, 27.2 (3C), 21.1, 14.3, シス異性体: δ 177.9, 166.7, 146.1, 131.4, 130.6, 128.4, 127.8, 127.4, 72.5, 60.9, 42.4, 39.1, 38.6, 32.9, 31.2, 27.1 (3C), 24.1, 14.3; 元素分析 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$: C, 72.26; H, 8.49.

【0198】

試験例 7-4 (4-シクロヘキシルベンゾニトリル)

ハロゲン化物: 3-ブロモシクロヘキサン (1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 4-シアノフェニル亜鉛 ブロマイド (2.0 mmol)

反応時間: 6時間

無色油状物質 (167 mg, 90%);

【0199】

FTIR (neat): cm^{-1} 2925 (s), 2852 (m), 2227 (m), 1607 (m), 1505 (m), 1449 (m), 1415 (w), 1177 (w), 1000 (w), 823 (s); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 4H), 1.33-1.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 153.4, 132.1 (2C), 127.6 (2C), 119.1, 109.5, 44.7, 33.9 (2C), 26.6 (2C), 25.9; 元素分析 計算値 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$: C, 84.28; H, 8.16; N, 7.56. 実測値: C, 84.12; H, 8.36; N, 7.36.

【0200】

試験例 7-5 (4-(4-シアノフェニル)-N-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン)

ハロゲン化物: 4-ブロモ-N-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン (1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 4-シアノフェニル亜鉛 ブロマイド (2.0 mmol)

反応時間: 6時間。

淡黄色固体 (253 mg, 79%);

【0201】

FTIR (neat): cm^{-1} 2943 (w), 2923 (w), 2856 (w), 2227 (m), 1688 (s), 1466 (m), 1455 (m), 1436 (m), 1273 (w), 1218 (s), 1125 (m), 1057 (m), 1009 (m), 917 (w), 838 (m), 760 (s), 702 (s); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39-7.26 (m, 7H), 5.16 (br s, 2H), 4.35 (br s, 2H), 2.89 (br s, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.2, 150.8, 136.7, 132.4 (2C), 128.5 (2C), 128.0, 127.9 (2C), 127.6 (2C), 118.8, 110.3, 67.2, 44.3 (2C), 42.7, 32.6 (2C); 元素分析 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. 実測値: C, 74.80; H, 6.42; N, 8.54.

【0202】

試験例 7-6 (2-ピリジルデカン)

ハロゲン化物: ヨードデカン (1.0 mmol)

芳香族亜鉛試薬: 2-ピリジル亜鉛 ブロマイド (1.5 mmol)

反応時間: 0.5時間

無色油状物質 (215 mg, 98%);

【0203】

FTIR (neat): cm^{-1} 2923 (s), 2854 (s), 1590 (m), 1569 (w), 1468 (m), 1434 (m), 1418 (w), 1050 (w), 994 (w), 747 (s); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 6.9, 4.9$ Hz, 3H), 2.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 14H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 162.5, 149.2, 136.2, 122.7, 120.8, 38.4, 31.9, 29.9, 29.6, 29.5 (2C), 29.4, 29.3, 22.7, 14.1; 元素分析 計算値 $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}$: C, 82.13; H, 11.49; N, 6.38. 実測値: C, 82.01; H, 11.39; N, 6.19.

【0204】

【表 6】

$\begin{array}{c} \text{(FG)ArZnCH}_2\text{SiMe}_3 \text{ (2.0 eq)} \\ \text{FeCl}_3 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{TMEDA (2.0 eq)} \\ \text{(FG)R}_{\text{alkyl}}\text{-X} \xrightarrow{\text{THF, 30 }^\circ\text{C, 6 h}} \text{(FG)R}_{\text{alkyl}}\text{-Ar(FG)} \end{array}$			
試験例	(FG)R _{alkyl} -X	有機亜鉛試薬	収率 (%)
7-1			91
7-2			72
7-3			78
7-4			90
7-5			79
7-6	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{-I}$		98

表中、L は CH_2SiMe_3 を示す。

表中、収率は単離収率を示す。

【実施例 8】

【0205】

試験例 8-1 (5-ブトキシ-2,2-ジメチル-3-(フェニルメチル)テトラヒドロフラン)

有機亜鉛試薬として、ジフェニル亜鉛(1.5 mmol)を使用し、ハロゲン化物として、2-ヨードエタナール プチル 1,1-ジメチル-2-プロペニルアセテート(1.0 mmol)を使用した以外は試験例 6-1 と同様の手法で表題化合物を得た(手法 A)。無色油状物質(198 mg, 76%)。

【0206】

FTIR (neat): cm^{-1} 2962 (m), 2933 (m), 2873 (m), 1455 (w), 1366 (w), 1328 (w), 1246 (w), 1096 (s), 1034 (s), 980 (s), 911 (w), 836 (w), 726 (m), 699 (s); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.30 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), シス異性体 δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.03-4.99 (m, 1H), 3.71 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.34 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 140.8, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 126.0, 101.7, 83.4, 66.6, 47.6, 40.0, 36.4, 31.8, 29.7, 23.8, 19.4, 13.9, シス異性体: δ 140.9, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.0, 103.0, 82.7, 67.7, 50.3, 39.0, 36.6, 31.9, 28.0, 23.2, 19.4, 13.9; 元素分析 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 77.82; H

, 9.99. 実測値: C, 77.69; H, 10.02.

【0207】

試験例 8-2 (5-ブトキシ-2,2-ジメチル-3-[3,4-(メチレンジオキシ)フェニルメチル]テトラヒドロフラン)

有機亜鉛試薬として、ジ[3,4-(メチレンジオキシ)フェニル]亜鉛(1.5 mmol)を使用し、ハロゲン化物として、2-ヨードエタナール ブチル 1,1-ジメチル-2-プロペニルアセテート(1.0 mmol)を使用した以外は試験例 6-1 と同様の手法で表題化合物を得た(手法 A)。無色油状物質(264 mg, 86%);

【0208】

FTIR (neat): cm^{-1} 2964 (m), 2935 (m), 2875 (m), 1505 (m), 1490 (s), 1441 (m), 1366 (w), 1245 (s), 1191 (w), 1096 (s), 1036 (s), 980 (s), 924 (m), 812 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.30 (dt, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), シス異性体 δ 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.03-4.98 (m, 1H), 3.71 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.34 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 147.5, 145.7, 134.6, 121.5, 109.1, 108.1, 101.7, 100.8, 83.3, 66.6, 47.8, 38.9, 36.1, 31.8, 29.7, 23.8, 19.4, 13.9, シス異性体: δ 147.5, 145.7, 134.7, 121.4, 109.0, 108.1, 103.0, 100.8, 82.6, 67.7, 50.4, 39.0, 36.2, 31.9, 28.0, 23.2, 19.4, 13.8; 元素分析 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C, 70.56; H, 8.55. 実測値: C, 70.28; H, 8.60

【0209】

試験例 8-3 (5-ブトキシ-2,2-ジメチル-3-(4-シアノフェニルメチル)テトラヒドロフラン)

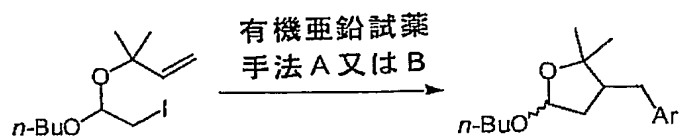
芳香族亜鉛試薬として、4-シアノフェニル亜鉛 ブロマイド (2.0 mmol)を使用し、ハロゲン化物として、2-ヨードエタナール ブチル 1,1-ジメチル-2-プロペニルアセテート (1.0 mmol)を使用し、反応時間を24時間とした以外は、試験例 7-1 と同様の手法で表題化合物を得た(手法 B)。無色油状物質(210 mg, 73%);

【0210】

FTIR (neat): cm^{-1} 2962 (m), 2933 (m), 2871 (w), 2229 (m), 1609 (m), 1451 (w), 1366 (w), 1328 (w), 1246 (w), 1094 (s), 1034 (s), 978 (s), 911 (w), 854 (m), 822 (m), 764 (w); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.30 (dt, $J = 9.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), シス異性体 δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.04-4.98 (m, 1H), 3.71 (dt, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 3.34 (dt, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.43-1.25 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) トランス異性体: δ 146.4, 132.2 (2C), 129.5 (2C), 118.9, 110.0, 101.6, 83.2, 66.6, 47.3, 38.7, 36.6, 31.7, 29.6, 23.8, 19.3, 13.8, シス異性体: δ 146.5, 132.1 (2C), 129.4 (2C), 118.8, 109.8, 102.7, 82.5, 67.5, 49.5, 38.5, 36.6, 31.7, 28.0, 23.2, 19.2, 13.7; 元素分析 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: C, 75.22; H, 8.77; N, 4.87. 実測値: C, 75.04; H, 8.84; N, 4.72.

【0211】

【表 7】



試験例	Ar	手法	収率 (%)
8-1		A	76% (63/37)
8-2		A	86% (64/36)
8-3		B	73% (63/37)

表中、収率は単離収率を示す。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】

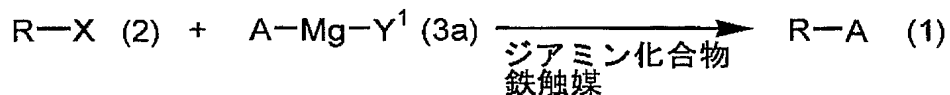
多種多様なアルキル置換基を有する芳香族化合物の低毒性且つ経済的な製造方法の提供

。

【解決手段】

鉄触媒およびジアミン化合物存在下、下記式(2)で示される化合物と、下記式(3a)で示される芳香族マグネシウム試薬とを反応させることを特徴とする、下記式(1)で示される芳香族化合物の製造方法により、上記課題を解決する。

【化1】



[式中、Rは、置換基を有していてもよい炭化水素基又は、C₃～C₁₀飽和環基若しくは不飽和環基であり、Aは、置換基を有していてもよいC₆～C₂₀芳香族基又は置換基を有していてもよい複素芳香族基であり、Xは、ハロゲン原子又はスルホン酸エステルであり、Y¹は、臭素、ヨウ素、塩素、又は炭素アニオン配位子である。]

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-282578
受付番号	50401649017
書類名	特許願
担当官	小菅 博 2143
作成日	平成 16 年 10 月 4 日

< 認定情報・付加情報 >

【特許出願人】

【識別番号】	503360115
【住所又は居所】	埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号
【氏名又は名称】	独立行政法人 科学技術振興機構

【代理人】

申請人

【識別番号】	100092783
【住所又は居所】	東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所
【氏名又は名称】	小林 浩

【選任した代理人】

【識別番号】	100095360
【住所又は居所】	東京都中央区八重洲 2-8-7 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所

【氏名又は名称】	片山 英二
----------	-------

【選任した代理人】

【識別番号】	100093676
【住所又は居所】	東京都中央区八重洲 2-8-7 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所

【氏名又は名称】	小林 純子
----------	-------

【選任した代理人】

【識別番号】	100112726
【住所又は居所】	東京都中央区八重洲 2-8-7 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所

【氏名又は名称】	黒田 薫
----------	------

特願 2 0 0 4 - 2 8 2 5 7 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 3 3 6 0 1 1 5]

1. 変更年月日

2 0 0 4 年 4 月 1 日

[変更理由]

名称変更

住 所

埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号

氏 名

独立行政法人科学技術振興機構